



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ :		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/00387
C07D 471/04, A61K 31/40, C07D 403/12, A61K 31/495 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00) (C07D 471/04, 239:00, 221:00)			(43) Date de publication internationale: 7 janvier 1999 (07.01.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01211</p> <p>(22) Date de dépôt international: 11 juin 1998 (11.06.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/08114 27 juin 1997 (27.06.97) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE [FR/FR]; 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): DODEY, Pierre [FR/FR]; 10, rue des Champs d'Aloux, F-21121 Fontaine-lès-Dijon (FR). BONDoux, Michel [FR/FR]; 7, allée des Montereys, F-21121 Fontaine-lès-Dijon (FR). HOUZIAUX, Patrick [FR/FR]; 3, rue des Jonchères, F-78580 Bazemont (FR). BARTH, Martine [FR/FR]; Résidence "Les Orangers", 6, rue Chantreine, F-78490 Monfort-l'Amaury (FR). OU, Khan [FR/FR]; 25A, rue de Messigny, F-21121 Hauteville-lès-Dijon (FR).</p> <p>(74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fédit-Loriot & Autres, Conseil en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: NOVEL N-BENZENESULPHONYL-L-PROLINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD AND USE IN THERAPY</p> <p>(54) Titre: NOUVEAUX COMPOSES DE N-BENZENESULFONYL-L-PROLINE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN THERAPEUTIQUE</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns compounds selected among the set consisting of (i) compounds of formula (I) in which X represents a halogen atom; A represents a group $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ or (a); Q represents a group (Het 1), (Het 2), (Het 3) or (Het 4); R₁ is hydrogen, halogen, C₁-C₃ alkyl or C₁-C₅ 1-oxoalkyl; R₂ is H or OH; and n is 2, 3, or 4; and (ii) their addition salts. The invention also concerns their preparation method and their use in therapy, in particular for treating pathologies involving bradykinin.</p>			

(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés choisis parmi l'ensemble constitué par (i) les composés de formule (I), dans laquelle X représente un atome d'halogène, A représente un groupe $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ou (a); Q représente un groupe (Het 1), (Het 2), (Het 3) ou (Het 4); R₁ est hydrogène, halogène, alkyle en C₁-C₃ ou 1-oxoalkyle en C₁-C₅; R₂ est H ou OH; et n est 2, 3, ou 4; et (ii) leurs sels d'addition. Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment vis-à-vis des pathologies mettant en cause la bradykinine.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lithuanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		

NOUVEAUX COMPOSES DE N-BENZENESULFONYL-L-PROLINE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN THERAPEUTIQUE

5 Domaine de l'invention

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de la N-(benzènesulfonyl)-(L)-proline, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

Ces nouveaux composés présentent une action antagoniste vis-à-vis de la bradykinine et sont utiles en thérapeutique, particulièrement pour le traitement de la douleur et de l'inflammation, et notamment dans le traitement de l'asthme, du choc traumatique cérébral et des rhinites allergiques.

Art antérieur

On sait que l'une des possibilités de traitement de certaines pathologies à caractère douloureux et/ou inflammatoire (telles que l'asthme, la rhinite, le choc septique, la douleur dentaire, etc.) est d'inhiber l'action de certaines hormones telles que la bradykinine ou la kallidine. En effet ces hormones peptidiques sont impliquées dans un grand nombre de processus physiologiques dont certains sont liés de façon étroite à ces pathologies.

Bien qu'actuellement aucun produit possédant ce mode d'action ne soit encore commercialisé, de nombreuses études ont été entreprises pour comprendre le mode d'action des kinines et en particulier la bradykinine et ses homologues, puis pour créer des composés susceptibles d'être antagonistes des récepteurs de la bradykinine. Parmi les nombreuses publications relatant ces travaux, on peut citer Pharmacological Reviews Vol. 44 n° 1, pages 1-80 (1992) et Biopolymers (Peptide Science) vol. 37 pages 143-155 (1995).

La bradykinine est une hormone peptidique constituée de 9 aminoacides (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) et la kallidine est une hormone peptidique (Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) qui comporte un aminoacide supplémentaire (Lys) par rapport à la bradykinine. On sait que des études antérieures ont permis d'obtenir des peptides qui interagissent avec les récepteurs de la bradykinine : certains comme le Bradycor (CP.0127 de la société Cortech), l'Icatibant (HOE 140 de la société Hoechst) ["Bradycor" et "Icatibant" sont des dénominations communes internationales (DCI)] ou encore le NPC 17761 (de la société Scios-Nova) présentent une action inhibitrice de la fixation de la

bradykinine sur son récepteur B_2 . Des publications récentes font état d'autres peptides susceptibles d'avoir une action antagoniste de la bradykinine vis-à-vis de son récepteur B_2 ; parmi celles-ci on peut citer par exemple WO-A-97/09347, WO-A-97/09346,

US-A-5610140,

5 US-A-5620958, US-A-5610142 et US-A-5597803. Par ailleurs, des composés non peptidiques ont été proposés comme antagonistes vis-à-vis de la fixation de la bradykinine sur son récepteur B_2 , notamment dans EP-A-0596406, EP-A-0622361, US-A-5578601, FR-A-2735128, JP-A-09 040662, FR-A-2737892 et WO-A-97/11069. On sait en outre que certains composés de structure plus ou 10 moins apparentée à celles des composés visés dans la présente demande ont déjà été décrits, notamment dans les publications DE-A-3617183 et dans EP-A-0261539, eu égard à leurs éventuelles propriétés antithrombotiques.

But de l'invention

Il existe un besoin d'atténuer ou de supprimer chez les mammifères et 15 surtout chez l'homme les douleurs et les inflammations.

Pour satisfaire ce besoin, on a recherché une nouvelle solution technique qui soit efficace dans le traitement des algies quelle que soit leur origine, notamment dans le traitement des algies liées à des phénomènes inflammatoires ou à des traumatismes.

20 Selon l'invention, on se propose de fournir une nouvelle solution technique, qui met en oeuvre une fixation compétitive au niveau du récepteur B_2 de la bradykinine entre (i) la bradykinine et les hormones apparentées ou analogues, et (ii) une substance antagoniste, et qui fait appel à des composés de type benzène-sulfonamide, structurellement différents des produits connus précités, et capables 25 de limiter ou d'inhiber substantiellement la fixation de la bradykinine et des hormones analogues sur ledit récepteur B_2 de la bradykinine.

Suivant cette solution technique, les nouveaux composés se fixent de façon compétitive sur le récepteur B_2 de la bradykinine sans provoquer les effets de la bradykinine sur ce récepteur (ces nouveaux composés sont des substances dites 30 antagonistes). Il s'en suit l'apparition d'un état analogue à celui observé en l'absence de bradykinine, à savoir une diminution de la douleur et des réactions inflammatoires.

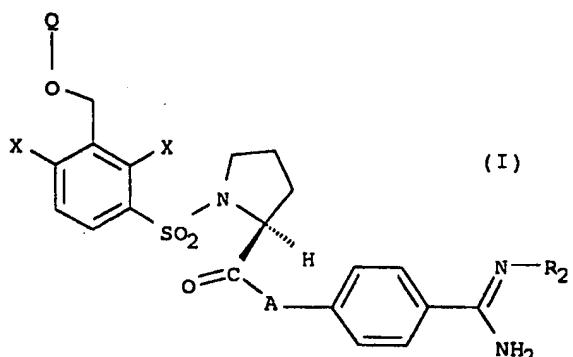
Conformément à cette nouvelle solution technique on se propose de fournir, selon un premier aspect de l'invention, des composés dérivés de N-(benzènesulfonyl)-(L)-proline en tant que produits industriels nouveaux ; selon un 35

second aspect de l'invention, un procédé de préparation de ces composés; et selon un troisième aspect de l'invention, une utilisation de ces composés notamment en thérapeutique en tant qu'agents antalgiques et/ou anti-inflammatoires.

Objet de l'invention

5 Selon la nouvelle solution technique de l'invention, on préconise en tant que produit industriel nouveau, un composé de N-(benzènesulfonyl)-L-proline qui est caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés de formule I :

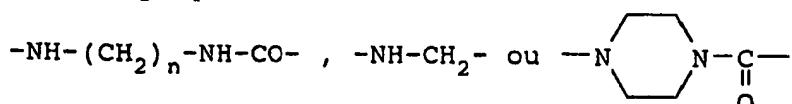


10

dans laquelle :

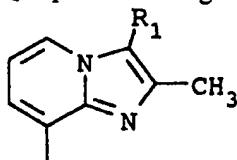
X représente un atome d'halogène,

A représente un groupe divalent :

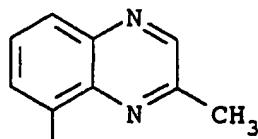


15

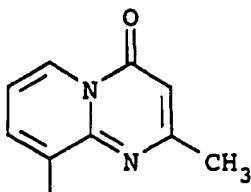
Q représente un groupe :



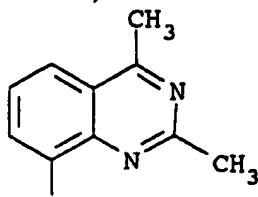
(Het 1)



(Het 2)



(Het 3)



(Het 4)

ou

R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₃ à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ou un groupe 1-oxoalkyle en C₁-C₅,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,

5 n représente 2, 3, ou 4, et

(ii) leurs sels d'addition.

Selon l'invention, on préconise aussi un procédé de préparation des composés de formule I et de leurs sels d'addition.

On préconise également l'utilisation d'une substance antagoniste d'un récepteur de la bradykinine et des hormones analogues, ladite utilisation étant caractérisée en ce que l'on fait appel à une substance antagoniste du récepteur B₂ de la bradykinine et choisie parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis des pathologies impliquant la bradykinine ou ses analogues, en particulier vis-à-vis des algies, et notamment dans le traitement ou la prévention de pathologies liées à des états inflammatoires ou douloureux.

Description détaillée de l'invention

Dans la formule générale I des composés de l'invention, on entend par atome d'halogène un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, l'halogène préféré étant l'atome de chlore.

Par groupe alkyle en C₁-C₃ à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, on entend ici un groupe méthyle, éthyle, propyle ou 1-méthyléthyle.

Par groupe 1-oxoalkyle en C₁-C₅, on comprend les groupes acétyle, 1-oxopropyle, 1-oxobutyle et 2-méthyl-1-oxopropyle.

25 Dans le composé de formule I, l'hétérocycle azoté de structure pyrrolidine comprend 1 atome de carbone asymétrique. Selon l'invention, ce carbone est de configuration S, ce qui correspond à la configuration de la L-proline.

Par "sels d'addition", on entend les sels d'addition d'acide obtenus par réaction d'un composé de formule I avec un acide minéral ou un acide organique.

30 Les acides minéraux préférés pour salifier un composé basique de formule I sont les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique. Les acides organiques préférés pour salifier un composé basique de formule I sont les acides méthanesulfonique, benzènesulfonique, maléique, fumarique, oxalique, citrique, lactique et trifluoroacétique.

Par "température ambiante" on entend ici une température de 15 à 25°C, et par "température voisine de la température ambiante" une température de 0 à 40°C et mieux de 10 à 35°C.

Le procédé général de préparation des composés de formule I, que l'on 5 préconise selon l'invention, comprend

selon une première variante A, les étapes consistant à :

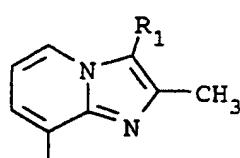
(1) faire réagir un composé hétérocyclique hydroxylé de formule :



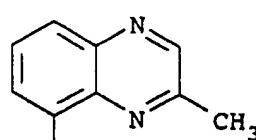
dans laquelle

10 Met représente un métal alcalin, notamment Na ou K,

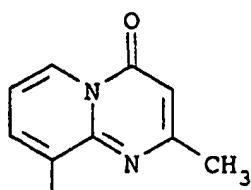
Q représente un groupe hétérocyclique choisi parmi les structures Het 1, Het 2, Het 3 et Het 4 :



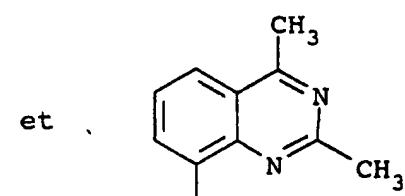
(Het 1)



(Het 2)



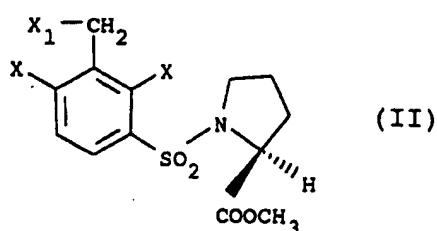
(Het 3)



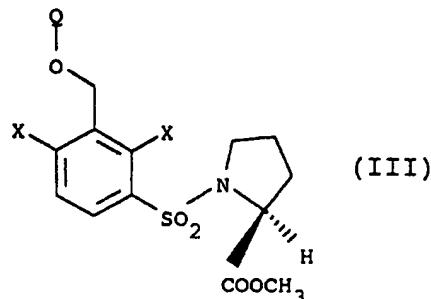
(Het 4)

15

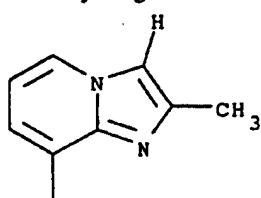
R₁ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, avec un composé de formule II :



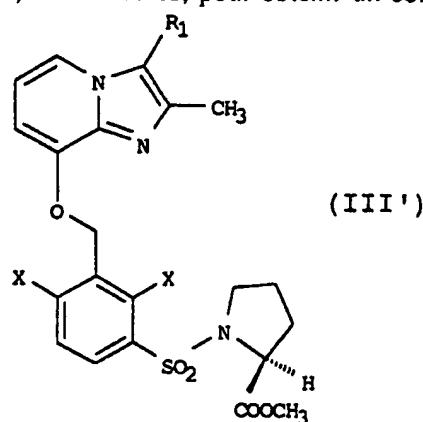
dans laquelle X représente un atome d'halogène et X_1 représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome de brome,
dans un solvant anhydre comme par exemple le diméthylformamide, à une température comprise entre 0 et 50°C et pendant 0,5 à 10 heures, pour obtenir un
5 composé de formule III :



dans laquelle Q, X et R_1 conservent la même signification que précédemment ;
(2) si nécessaire, lorsque dans le composé de formule III Q représente le groupe
10 Het 1 où R_1 est un atome d'hydrogène :



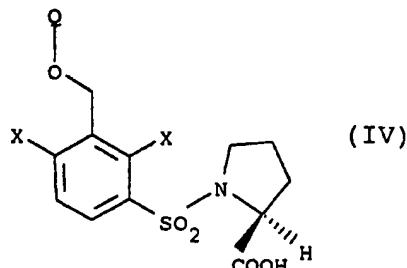
faire réagir ledit composé de formule III avec un agent halogénant tel que le N-bromo- ou le N-chlorosuccinimide, dans un solvant approprié, notamment un solvant halogéné, un éther ou un alcool, à une température comprise entre environ
15 0 et 50°C et pendant 0,5 à 20 heures, pour obtenir un composé de formule III' :



dans laquelle

R_1 représente un atome d'halogène, préférentiellement le brome ou le chlore ;

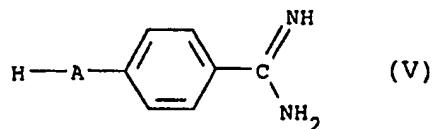
5 (3) hydrolyser la fonction ester du composé de formule III ou III' obtenu selon l'une des étapes (1) ou (2) ci-dessus, notamment par réaction avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, dans un solvant miscible tel que du méthanol, à une température de l'ordre de 20 à 60°C et pendant 1 à 5 heures, pour obtenir après acidification un composé de formule IV :



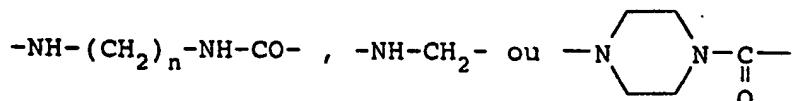
10

dans laquelle Q et X conservent la même signification que ci-dessus et R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃ ;

15 (4) faire réagir le composé de formule IV, ainsi obtenu, avec le sel d'une amine de formule :



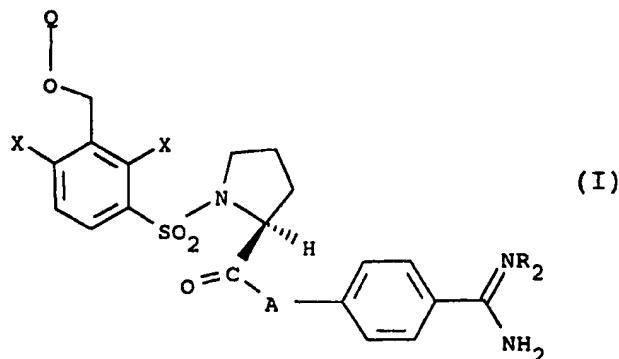
dans laquelle A représente un groupe



où n représente 2, 3 ou 4,

20 dans un solvant approprié, notamment le dichlorométhane, en présence d'activateurs tels que notamment le 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole (HOAT) et le chlorhydrate de 1-[3-(diméthylaminopropyl)-3-éthyl]carbodiimide (EDCI), à une température voisine de la température ambiante (10-35°C), pendant 2 à 50 heures, pour obtenir un composé de formule I où R_2 est H :

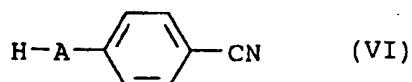
25



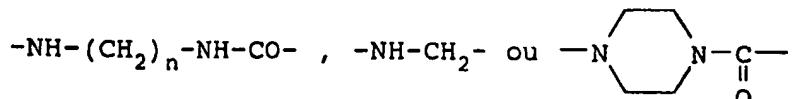
dans laquelle A, Q, X et R₁ conservent la même signification que précédemment et R₂ est H ; et,

(5) si nécessaire, faire réagir le composé de formule I ainsi obtenu, avec un acide pour obtenir le sel d'addition d'acide correspondant ;
selon une seconde variante B, les étapes consistant à :

10 (1) faire réagir le composé acide de formule IV obtenu , par exemple, à l'étape (3) de la variante A dans lequel R₁ est un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe alkyle en C₁-C₃ à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ou un groupe 1-oxoalkyle en C₁-C₅, avec un composé de formule VI :

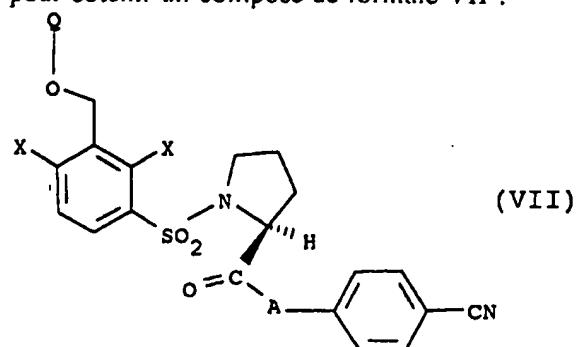


dans laquelle A représente un groupe



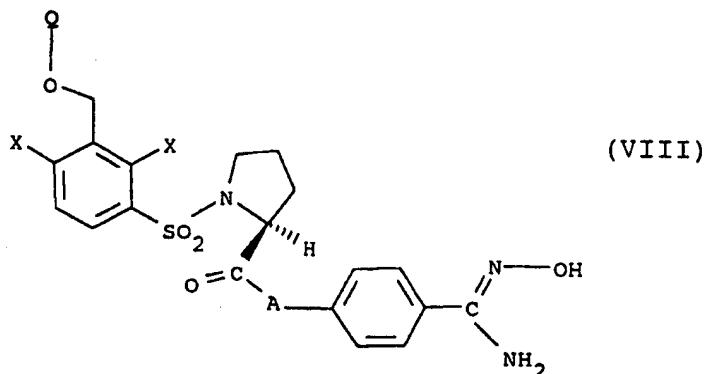
15 où n représente 2, 3 ou 4,

dans des conditions analogues à celles préconisées pour réaliser l'étape (4) de la variante A ci-dessus, pour obtenir un composé de formule VII :



dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que dans les produits de départ ;

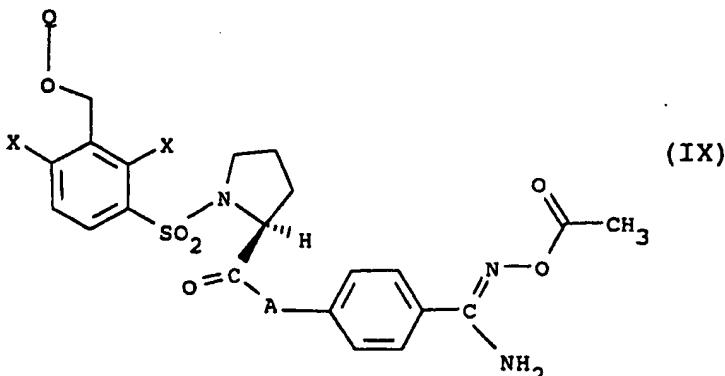
5 (2) faire réagir le composé de formule VII, ainsi obtenu, avec de l'hydroxylamine (libérée à partir de son chlorhydrate par action, dans le milieu réactionnel, d'une base forte aprotique telle que la triéthylamine), dans un solvant approprié, notamment aprotique tel que le diméthylsulfoxyde (DMSO), à température ambiante (15-25°C), pendant 1 à 12 heures, pour obtenir un composé de formule VIII :



10 dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que précédemment ;

(3) acétyler le composé de formule VIII, ainsi obtenu, à une température voisine de la température ambiante pendant 1 à 8 heures, pour obtenir le composé de formule IX :

15



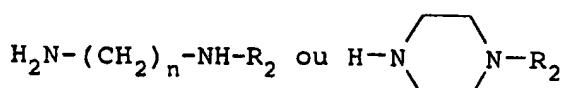
dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que ci-dessus,

(4) effectuer une réduction par hydrogénéation catalytique du composé de formule IX, ainsi obtenu, notamment dans un solvant tel que par exemple le méthanol, en présence d'un catalyseur d'hydrogénéation comme par exemple le catalyseur de

Lindlar, à une température proche de la température ambiante, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10^5 et 10^6 Pascals, pour obtenir le composé de formule I dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que ci-dessus et R₂ est H ;

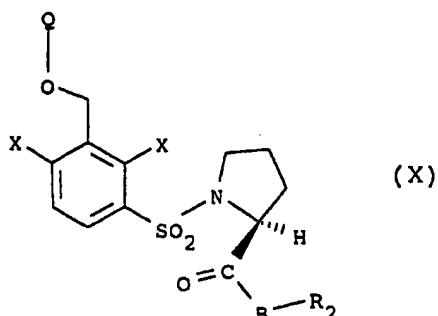
5 selon une troisième variante C, les étapes consistent à :

(1) faire réagir le composé de formule V obtenu conformément à l'étape (3) de la variante A avec une amine de formule



où n représente 2, 3 ou 4,

10 R₂ représente un groupe aminoprotecteur comme par exemple le groupe "Boc" (1,1-diméthyléthoxycarbonyle), dans des conditions opératoires analogues à celles préconisées pour réaliser l'étape (4) de la variante A, pour obtenir un composé de formule X :



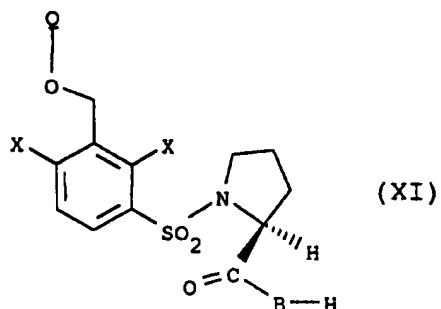
15

dans laquelle B représente



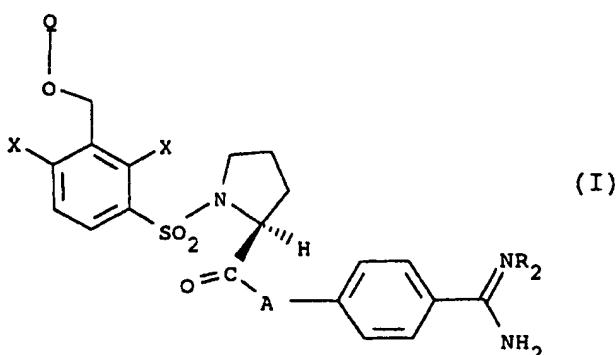
et Q, R₁ et X conservent la même signification que précédemment ;

(2) effectuer la déprotection de la fonction amine du composé de formule X, ainsi obtenu, de façon à remplacer le groupe R₂ par un atome d'hydrogène, par exemple si R₂ est le groupe Boc par action d'un acide en solution, dans un solvant tel que par exemple de l'acétate d'éthyle, à température ambiante, pendant 4 à 30 heures, et ainsi obtenir le composé de formule XI :

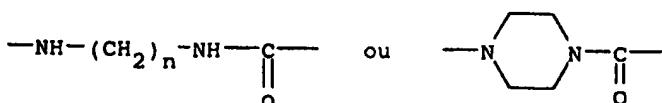


dans laquelle B, Q, R₁ et X conservent la même signification que ci-dessus ;
 (3) faire réagir le composé de formule XI, ainsi obtenu, avec l'acide 4-(aminoiminométhyl)benzoïque, dans des conditions analogues à celles décrites précédemment à l'étape (4) de la variante A ci-dessus, pour obtenir le composé de formule I où R₂ est H :

5

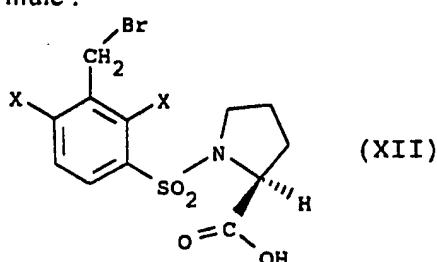


10 dans laquelle
 Q, R₁ et X conservent la même signification que précédemment, R₂ est H et
 A représente un groupe :



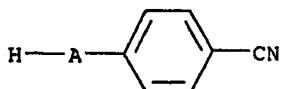
et selon une quatrième variante D, les étapes consistent à :

(1) faire réagir l'acide de formule :

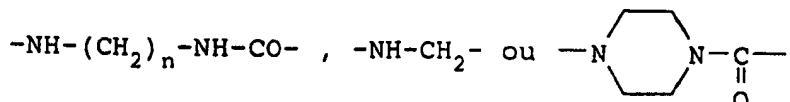


15 dans laquelle X représente un halogène,

avec un composé de formule :

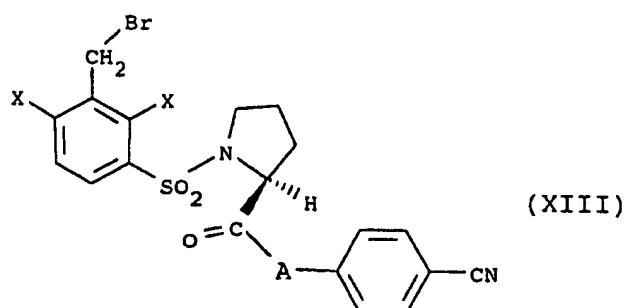


dans laquelle A représente un groupe :



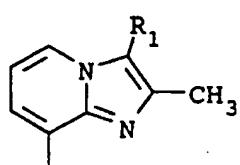
5 où n représente 2, 3 ou 4,

dans des conditions réactionnelles analogues à celles préconisées pour réaliser l'étape (4) de la variante A ci-dessus, et obtenir le composé de formule XIII :

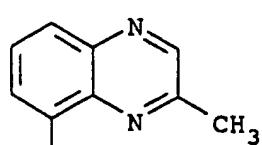


10 dans laquelle A et X conservent la même signification que ci-dessus ;

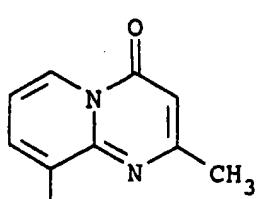
(2) faire réagir le composé de formule XIII, ainsi obtenu, avec un dérivé hétérocyclique hydroxylé de structure générale Q-OH, Q étant choisi parmi les structures :



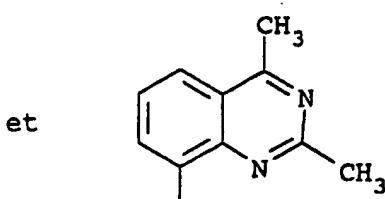
(Het 1)



(Het 2)



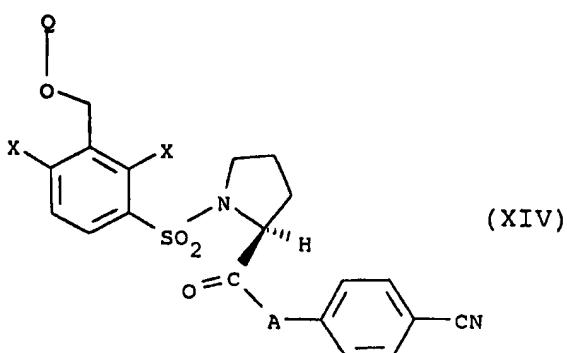
(Het 3)



(Het 4)

où R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₃, ou un groupe 1-oxoalkyle en C₁-C₅,

5 dans des conditions opératoires analogues à celles décrites pour effectuer l'étape (1) de la variante A ci-dessus, pour obtenir le composé de formule XIV :



dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que dans les produits de départ ; et,

10 (3) effectuer ensuite sur le composé de formule XIV, ainsi obtenu, une série de réactions analogues à celles précédemment décrites aux étapes (2), (3) et (4) de la variante B ci-dessus, pour obtenir le composé de formule I selon l'invention dans laquelle Q, X, R₁ et A conservent la même signification que dans les composés de départ.

15 L'invention sera mieux comprise à la lecture qui va suivre (i) d'exemples de préparation et (ii) de résultats d'essais pharmacologiques réalisés avec des composés selon l'invention. Bien entendu l'ensemble de ces éléments n'est pas limitatif mais est donné à titre d'illustration.

20 Dans le cas de composés présentant dans leur structure un carbone asymétrique, l'absence d'indication particulière ou la mention (R,S) signifie qu'il s'agit de composés racémiques ; dans le cas de composés présentant une chiralité, celle-ci est indiquée à la suite immédiate de l'indexation du substituant porté par ledit carbone asymétrique ; on utilise alors les signes (R) ou (S), conformément aux règles de Cahn, Ingold et Prelog. La nomenclature utilisée dans les exemples 25 est celle préconisée par les Chemical Abstracts : ainsi certains dérivés de la L-proline peuvent devenir, après réaction de la fonction acide avec une amine, des dérivés de la 2(S)-pyrrolidinecarboxamide.

Dans la partie expérimentale, les "préparations" sont relatives aux composés intermédiaires et les "exemples" sont relatifs aux produits selon l'invention.

Les points de fusion (F) indiqués ci-après sont en général mesurés à l'aide d'un banc Kofler et ne sont pas corrigés, il s'agit alors de points de fusion instantanée.

Les caractéristiques spectrales des signaux de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont données pour le proton (^1H) ou pour l'isotope 13 du carbone (^{13}C) : on indique le déplacement chimique par rapport au signal du tétraméthylsilane et, entre parenthèses, la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet, l pour signal large) et le nombre de protons concernés par le signal. A titre indicatif, les spectres RMN ^1H ont été réalisés à 300 MHz.

PREPARATION I

N-[[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-L-proline, méthyl ester

On prépare une solution de 10 g ($67 \cdot 10^{-3}$ mole) de 2-méthyl-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine dans 300 ml de diméthylformamide (DMF) et on ajoute 2,02 g ($67 \cdot 10^{-3}$ mole) d'une suspension d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile. On agite le mélange à température ambiante pendant 30 mn puis on ajoute une solution de 2,91 g ($67 \cdot 10^{-3}$ mole) d'ester méthylique de la N-[[3-(bromométhyl)-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline dans 100 ml de DMF. Après agitation à température ambiante pendant 15 heures, le mélange réactionnel est versé sur 500 ml d'eau et extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gel de silice 60 de granulométrie 15 à 40 µm), avec pour éluant un mélange toluène/2-propanol (96/4 ; v/v). On obtient ainsi 22,5 g du produit attendu sous forme d'un solide légèrement rose (Rendement = 67 %).

F = 149°C

30 [α] $^{23}_D$ = - 19,0° (c = 1,5 ; CHCl₃)

PREPARATION II

N-[[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-L-proline

On prépare une solution de 12,2 g ($24 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu 35 selon la préparation I, dans 180 ml de méthanol et 120 ml d'eau, puis on ajoute

48 ml d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium. On porte le mélange réactionnel à 40°C et on maintient sous agitation pendant 1,5 heure. On évapore le méthanol sous pression réduite, refroidit, ajoute 200 ml d'eau et acidifie sous agitation jusqu'à pH2 par addition lente d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. On extrait 5 le milieu avec du dichlorométhane et la phase organique obtenue est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 11,6 g du produit attendu sous forme de cristaux blanc-rosé.

F = 135°C

$[\alpha]^{22}_D = -50,7^\circ$ (c = 1,02 ; CH₂Cl₂)

10 PREPARATION III

Acide [3-[(4-cyanobenzoyl)amino]propyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester

On prépare une solution de 10 g (57.10⁻³ mole) d'acide (3-amino-propyl)carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester (ou N-Boc-1,3-propanediamine) dans 75 ml de dichlorométhane et on ajoute 15,9 ml (114.10⁻³ mole) de triéthylamine.

15 15 On refroidit le mélange avec un bain de glace et ajoute progressivement 10,38 g (60.10⁻³ mole) du chlorure de l'acide 4-cyano-benzoïque. On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante, le maintient sous agitation pendant 10 heures, puis le verse sur 150 ml d'eau. On extrait avec du dichlorométhane et la phase organique obtenue est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis 20 avec de l'eau et enfin séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 16,4 g du produit attendu sous forme de cristaux ocre (Rendement = 94 %).

25 RMN¹H (DMSO) : 1,37 (s,9H) ; 1,63 (m,2H) ; 2,97 (m,2H) ; 3,26 (m,2H) ; 6,84 (t,1H) ; 7,97 (s,4H) ; 8,70 (t,1H).

PREPARATION IV

Chlorhydrate de N-(3-aminopropyl)-4-cyanobenzamide

On dissout 16,4 g (54.10⁻³ mole) du composé obtenu selon la préparation III dans 150 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajoute 104 ml d'une 30 solution de chlorure d'hydrogène à 2,6 mole/l dans l'acétate d'éthyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut, ainsi obtenu, est lavé avec de l'éther éthylique et séché sous vide à 40°C. On obtient ainsi 12,15 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc-cassé (Rendement = 94 %).

F = 176-180°C

PREPARATION V

1-[[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-N-[3-[(4-cyanobenzoyl)amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

5 On prépare une solution de 5,8 g (12.10^{-3} mole) du composé obtenu selon la préparation II, dans 200 ml de dichlorométhane, puis on ajoute 2,53 g (13.10^{-3} mole) de EDCI [1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide] et 1,79 g (13.10^{-3} mole) de HOAT (1-hydroxy-7-azabenzotriazole). Le mélange résultant est agité 30 mn à température ambiante puis on y ajoute une solution de 10 2,69 g (12.10^{-3} mole) du composé obtenu selon la préparation IV dans un mélange de 150 ml de dichlorométhane et de 2,6 ml (24.10^{-3} mole) de N-méthylimorpholine. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 16 heures à température ambiante, puis lavé successivement avec de l'eau, une solution d'acide chlorhydrique 0,5N, une solution de bicarbonate de sodium et enfin à nouveau avec 15 de l'eau. Après déshydratation sur sulfate de sodium, la phase organique est concentrée sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (97/3 ; v/v). On obtient ainsi 6,66 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 83 %).

20 F = 100-102°C

$[\alpha]^{23}_D = -15^\circ$ (c = 0,99 ; CH₂Cl₂)

Exemple 1

1-[[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-N-[3-[[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

25 On prépare une solution de 6,53 g ($9.7.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation V dans 100 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO) et on ajoute 1,36 g (19.10^{-3} mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine, puis 2,7 ml (19.10^{-3} mole) de triéthylamine. On agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à 30 température ambiante, puis on ajoute à nouveau une même quantité de chlorhydrate d'hydroxylamine et de triéthylamine et on maintient sous agitation pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 400 ml d'eau sous agitation et le précipité obtenu est séparé par filtration et repris en solution dans du dichlorométhane. La phase organique obtenue est lavée à l'eau puis séchée sur

sulfate de sodium. Après élimination du solvant sous pression réduite, on obtient 5,37 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 78 %).

F = 135°C

$[\alpha]^{22}_D = -6,9^\circ$ (c = 1,04 ; DMSO)

5 **PREPARATION VI**

1-[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-N-[3-[[4-[(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]amino]propyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

On prépare une solution de 5,28 g ($7,5 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu 10 selon l'exemple 1 dans 150 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,96 ml ($10 \cdot 10^{-3}$ mole) d'anhydride acétique. Après agitation à température ambiante pendant 15 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et on obtient ainsi 5,48 g du produit attendu sous forme de cristaux beiges.

F = 105-107°C

15 $[\alpha]^{20}_D = -19^\circ$ (c = 1,0 ; CH₃OH)

Exemple 2

1-[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide

20 On prépare une solution de 5,4 g ($7,2 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation VI dans 150 ml de méthanol et on ajoute 1,08 g de catalyseur de Lindlar (à 5 % de palladium). Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène, sous une pression de $3 \cdot 10^5$ Pascals, pendant 5 heures à température ambiante. Après séparation du catalyseur par filtration, le solvant est éliminé par 25 évaporation sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice greffé NH₂ ("Lichroprep NH₂") avec pour éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 2,02 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 41 %).

F = 120-125°C

30 $[\alpha]^{25}_D = -36^\circ$ (c = 1,03 ; CH₃OH)

Exemple 3

1-[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide, méthanesulfonate

On prépare une solution de 1,95 g ($2,8 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 2 dans 14 ml de méthanol. On ajoute sous agitation 184 µl ($2,8 \cdot 10^{-3}$ mole) d'acide méthanesulfonique. Après 30 mn sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur 500 ml d'éther éthylique. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther et dissous dans 60 ml d'eau distillée. La solution obtenue est lyophilisée et on obtient 2,07 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 94 %).

F = 170-172°C

$[\alpha]^{25}_D = -38,2^\circ$ (c = 1,03 ; CH₃OH)

10 PREPARATION VII

Acide 4-(4-cyanobenzoyl)-1-pipérazinecarboxylique, 1,1-diméthylethyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation III, au départ de l'acide 1-pipérazinecarboxylique, 1,1-diméthylethylester, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 90 %).

15 RMN¹H : 1,46 (s,9H) ; 3,38 (m,4H) ; 3,51 (m,2H) ; 3,73 (m,2H) ; 7,50 (d,2H) ; 7,73 (d,2H).

PREPARATION VIII

Chlorhydrate de 1-(4-cyanobenzoyl)pipérazine

En opérant de façon analogue à la préparation IV, au départ du composé obtenu selon la préparation VII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 99 %).

F = 262-264°C

PREPARATION IX

1-[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-25 sulfonyl]-2(S)-[[4-(4-cyanobenzoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ du composé obtenu selon la préparation VIII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 93 %).

F = 112-115°C

30 $[\alpha]^{21}_D = +2,8^\circ$ (c = 1,03 ; CH₂Cl₂)

Exemple 4

1-[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl]pipérazin-1-yl]-carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation IX, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 84 %).

F = 165-167°C

5 [α]²³_D = + 9,6° (c = 1,04 ; DMSO)

PRÉPARATION X

1-[[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]pipérazin-1-yl]-carbonyl]pyrrolidine

10 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon l'exemple 4, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 98 %).

F = 115-118°C

[α]²³_D = + 10,2° (c = 1 ; DMSO)

15 **Exemple 5**

1-[[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]-pyrrolidine

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon la préparation X, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (Rendement = 60 %).

F = 159-161°C

[α]²⁴_D = - 30° (c = 1,02 ; CH₃OH)

Exemple 6

25 1-[[3-[[2-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]-pyrrolidine, méthanesulfonate

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon l'exemple 5, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 93 %).

F = 172-174°C

[α]²⁶_D = - 19,3° (c = 1,01 ; CH₃OH)

PRÉPARATION XI

N-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichloro-

35 phényl]sulfonyl]-L-proline, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 2,3-diméthyl-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (Rendement = 50 %).

F = 128-130°C

5 [α]²⁹_D = - 8,4° (c = 0,97 ; C₂H₅OH)

PREPARATION XII

N-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé 10 obtenu selon la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blanc cassé (Rendement = 60 %).

F = 140-145°C

[α]²²_D = + 15,8° (c = 0,99 ; C₂H₅OH)

PREPARATION XIII

1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-

sulfonyl]-N-[3-[(4-cyanobenzoyl)amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ du composé obtenu selon la préparation XII, on obtient le produit attendu sous forme de 20 cristaux beiges (Rendement = 62 %).

F = 128-130°C

[α]²⁶_D = - 7° (c = 0,95 ; CH₂Cl₂)

Exemple 7

1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-

sulfonyl]-N-[3-[[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XIII, on obtient le produit attendu sous forme de 30 cristaux blanc cassé (Rendement = 74 %).

F = 131-133°C

[α]²⁴_D = - 9,5° (c = 1,01 ; DMSO)

PREPARATION XIV

1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-

sulfonyl]-N-[3-[[4-[(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon l'exemple 7, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 98 %).

5 F = 140-142°C

[α]²²_D = - 7,5° (c = 1,00 ; DMSO)

Exemple 8

10 1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-N-[3-[[4-(iminoaminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon la préparation XIV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (Rendement = 53 %).

F = 150-152°C

[α]²⁵_D = - 15,5° (c = 1,1 ; CH₂Cl₂)

Exemple 9

20 1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide, méthanesulfonate

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon l'exemple 8, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 82 %).

F = 179-181°C

[α]²³_D = - 39° (c = 1,02 ; CH₃OH)

PREPARATION XV

30 1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-2(S)-[[4-(4-cyanobenzoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon la préparation XII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (Rendement = 41 %).

35 F = 125-128°C

$[\alpha]^{26}_D = + 0,9^\circ$ ($c = 0,85$; CH_2Cl_2)

Exemple 10

1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-

5 **sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl]pipérazin-1-yl]-carbonyl]pyrrolidine**

En opérant de façon analogue à l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon la préparation XV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux crème (Rendement = 76 %).

10 $F = 179-181^\circ\text{C}$

$[\alpha]^{26}_D = - 0,7^\circ$ ($c = 1,01$; CH_2Cl_2)

PRÉPARATION XVI

1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-

15 **sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-[(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]pipérazin-1-yl]-carbonyl]pyrrolidine**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon l'exemple 10, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 98 %).

20 $F = 142-145^\circ\text{C}$

$[\alpha]^{26}_D = - 13,5^\circ$ ($c = 1,05$; CH_2Cl_2)

Exemple 11

1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-

25 **sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]-pipérazin-1-yl]-carbonyl]-pyrrolidine**

En opérant de façon analogue à l'exemple 5, au départ du composé obtenu selon la préparation XVI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 47 %).

30 $F = 170-172^\circ\text{C}$

$[\alpha]^{21}_D = - 2,9^\circ$ ($c = 1,00$; CH_2Cl_2)

Exemple 12

1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-

sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]-pipérazin-1-yl]carbonyl]-pyrrolidine, dichlorhydrate

On prépare une solution de 736 mg ($1,03 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 11 dans 25 ml de dichlorométhane et on ajoute 650 µl ($2,6 \cdot 10^{-3}$ mole) d'une solution de chlorure d'hydrogène 4N dans le dioxane. Après 5 heures sous agitation, on sépare le précipité formé et on le reprend dans de l'éther diéthylique. On obtient ainsi un solide jaune pâle que l'on sépare par filtration. Après séchage sous vide, le produit est repris en solution dans de l'eau, filtré et lyophilisé. On obtient ainsi 710 mg du produit attendu sous forme d'un solide floconneux couleur crème (Rendement = 87 %).

F = 225-229°C

$[\alpha]^{26}_D = + 19,5^\circ$ (c = 1,07; CH₃OH)

Exemple 13

1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-N-[4-(aminoiminométhyl)phénylméthyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

On prépare une solution de 5 g ($10,1 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation XII dans 100 ml de diméthylformamide et on ajoute 2,12 g ($11 \cdot 10^{-3}$ mole) d'EDCI et 1,52 g ($11 \cdot 10^{-3}$ mole) de HOAT. Après une heure sous agitation à température ambiante, on ajoute cette solution à 2,5 g ($11 \cdot 10^{-3}$ mole) de dichlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzénecarboximidamide [ou 4-(aminoiminométhyl)-benzylamine] en solution dans 100 ml de DMF et 1,2 ml ($11 \cdot 10^{-3}$ mole) de N-méthylmorpholine. On laisse sous agitation pendant 15 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est versé sur l'éther éthylique 20 sous agitation. On sépare le précipité ainsi formé et on le reprend en solution dans de l'eau. On ajoute du dichlorométhane et une solution 2N d'hydroxyde de sodium de façon à amener le milieu à pH13. On sépare les phases aqueuses et organiques et on lave la phase organique avec de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le produit 25 obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice greffé NH₂ avec pour éluant un mélange dichlorométhane/éthanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 3,6 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 57 %).

F = 144-146°C

$[\alpha]^{21}_D = - 34,5^\circ$ (c = 1,03 ; CHCl₃)

Exemple 14

1-[[3-[[2,3-Diméthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-N-[4-(aminoiminométhyl)phényleméthyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, chlorhydrate

5 On prépare une solution de 0,42 g ($0,66 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 13 dans 100 ml d'éther diéthylique et on ajoute, sous agitation, 0,75 ml d'une solution 1N de chlorure d'hydrogène dans l'éther diéthylique. les cristaux formés sont séparés par filtration, lavés avec de l'éther et séchés sous vide. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 10 81 %).

F = 210-214°C

$[\alpha]^{22}_D = -12^\circ$ (c = 1,00 ; C₂H₅OH)

PREPARATION XVII

15 N-[[3-[[3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline, méthyl ester

On prépare une solution de 7 g ($14 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation I dans un mélange de 100 ml de dioxane et 100 ml d'éthanol et on ajoute par portions, sous agitation et à température ambiante, 2,5 g ($14 \cdot 10^{-3}$ mole) de N-bromosuccinimide. Après agitation pendant 1 heure, on chasse les solvants 20 sous pression réduite. La solution du résidu d'évaporation repris dans du dichlorométhane est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange toluène/2-propanol (97/3 ; v/v) et recristallisation dans le 2-propanol, on obtient 7,3 g du produit attendu (Rendement = 90 %).

25 F = 146°C

$[\alpha]^{23}_D = -17^\circ$ (c = 1,5 ; CH₂Cl₂)

PREPARATION XVIII

N-[[3-[[3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline

30 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation XVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide poudreux crème (Rendement = 98 %).

F = 145°C

$[\alpha]^{20}_D = -30,5^\circ$ (c = 1,05 ; CH₂Cl₂)

35 **PREPARATION XIX**

1-[[3-[[3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[1,1-diméthylethoxycarbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ du composé obtenu selon la préparation XVIII et de l'ester 1,1-diméthylethylique de l'acide (3-aminopropyl)carbamique [ou N-Boc-propanediamine], on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 95 %).

F = 65°C

[α]²²_D = - 43° (c = 0,44 ; CH₃OH)

10 PREPARATION XX

1-[[3-[[3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-aminopropyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

On prépare une solution de 0,6 g (0,83.10⁻³ mole) du composé obtenu selon la préparation XIX, dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute, à 0°C, 89 mg (0,83.10⁻³ mole) d'anisole et 3 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous agitation pendant 4 heures à température ambiante puis on chasse le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 ml d'eau, la phase aqueuse obtenue est amenée à pH10 à l'aide d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium, puis extraite par du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 0,45 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc poudreux.

F = 75°C

[α]²²_D = - 72° (c = 0,40 ; CH₃OH)

25 Exemple 15

1-[[3-[[3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[4-(aminoiminométhyl)benzoylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

On prépare une suspension de 80 mg (0,4.10⁻³ mole) du chlorhydrate de l'acide 4-(aminoiminométhyl)benzoïque dans 6 ml de DMF et on ajoute 84 mg (0,44.10⁻³ mole) d'EDCI, et 60 mg (0,44.10⁻³ mole) de HOAT. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 10 mn puis on ajoute 250 mg (0,40.10⁻³ mole) du composé obtenu selon la préparation XX. On agite le mélange réactionnel pendant 20 heures à température ambiante puis on le verse sur de l'eau. On extrait avec du dichlorométhane, puis on lave la phase organique ainsi obtenue avec une

solution saturée de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice greffé NH₂ avec pour éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2 ; v/v). On obtient ainsi 170 mg du produit attendu
 5 sous forme d'un solide blanc (Rendement = 55 %).

F = 170°C

[α]²²_D = - 2,6° (c = 0,16 ; CH₃OH)

Exemple 16

10 1-[[3-[[3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichloro-phényl]sulfonyl]-N-[3-[4-(aminoiminométhyl)benzoylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, chlorhydrate

On prépare une solution de 153 mg (0,2.10⁻³ mole) du composé obtenu selon l'exemple 15, dans 8 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml d'éthanol et on ajoute 0,5 ml d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans l'éther diéthylique. On agite le mélange pendant 10 mn puis on élimine les solvants sous pression réduite. On reprend ensuite le résidu en solution dans l'eau, filtre et lyophilise le filtrat. On obtient ainsi 120 mg du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (Rendement = 75 %).

F = 200°C

20 [α]²²_D = - 13° (c = 0,39 ; CH₃OH)

PRÉPARATION XXI

1-[[3-[[3-Bromo-2-méthyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2(S)-[[4-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]-

25 pyrrolidine

En opérant de façon analogue à la préparation XIX, au départ de l'ester 1,1-diméthyléthyllique de l'acide 1-pipérazinecarboxylique, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 90 %).

F = 85°C

30 [α]²²_D = + 9,6° (c = 1,00 ; DMSO)

PRÉPARATION XXII

1-[[3-[[3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2(S)-[[pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à la préparation XX, au départ du composé obtenu selon la préparation XXI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 90 %).

F = 178-180°C

5 [α]²¹_D = + 16,5° (c = 1,01 ; CH₃OH)

Exemple 17

1-[[3-[[3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]pipérazin-1-yl]-carbonyl]pyrrolidine, chlorhydrate

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 15, au départ du composé obtenu selon la préparation XXII, et après purification par chromatographie en phase inverse sur gel de silice (gel de silice greffé, commercialisé sous la nomenclature de RP18), avec pour éluant un mélange acetonitrile/eau/acide chlorhydrique (75/25/1 ; v/v/v), on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (Rendement = 40 %).

F = 200-204°C

[α]¹⁹_D = + 21° (c = 1,02 ; CH₃OH)

Exemple 18

20 1-[[3-[[3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[4-(aminoiminométhyl)phénylméthyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide

On prépare une solution de 1,13 g (2.10⁻³ mole) du composé obtenu selon la préparation XVIII dans 10 ml de DMF et on ajoute 382 mg (2.10⁻³ mole) de EDCI et 272 mg (2.10⁻³ mole) de HOAT. La solution est agitée pendant 20 mn à température ambiante puis ajoutée doucement à un mélange de 453 mg (2.10⁻³ mole) du dichlorhydrate de 4-(aminométhyl)benzénecarboximidamide et de 202 mg (2.10⁻³ mole) de N-méthylmorpholine dans 10 ml de DMF. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante puis versé dans 150 ml d'eau. On ajoute une solution 1N d'hydroxyde de sodium sous agitation de façon à amener le milieu à pH13, puis on extrait par du dichlorométhane. La phase organique est lavée puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gel de silice greffé NH₂) avec pour éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 280 mg du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 24 %).

F = 124°C

$[\alpha]^{25}_D = -30^\circ$ (c = 0,57 ; CH₃OH)

Exemple 19

5 1-[3-[(3-Bromo-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[4-(aminoiminométhyl)phénylméthyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, chlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 16, au départ du composé obtenu selon l'exemple 18, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 92 %).

10 F = 214°C

$[\alpha]^{25}_D = -27^\circ$ (c = 0,68 ; CH₃OH)

PRÉPARATION XXIII

N-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-L-proline, méthyl ester

15 En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 8-hydroxy-2-méthylquinoxaline, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 92 %).

F = 158-159°C

$[\alpha]^{24}_D = -24,5^\circ$ (c = 1,00 ; CHCl₃)

20 PRÉPARATION XXIV

N-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-L-proline

25 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du produit obtenu selon la préparation XXIII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blanc cassé (Rendement = 90 %).

F = 238-240°C

$[\alpha]^{26}_D = -111^\circ$ (c = 0,97 ; CHCl₃)

PRÉPARATION XXV

30 1-[3-[(2-méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[(4-cyanobenzoyl)amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ du produit obtenu selon la préparation XXIV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 79 %).

F = 104-106°C

35 $[\alpha]^{26}_D = -32^\circ$ (c = 0,96 ; CHCl₃)

Exemple 20

1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du produit obtenu selon la préparation XXV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 88 %).

F = 172-176°C

$[\alpha]^{23}_D = -7,5^\circ$ (c = 0,98 ; DMSO)

10 PREPARATION XXVI

1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[[4-[(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide

15 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon l'exemple 20, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux rosés (Rendement = 95 %).

F = 151-154°C

$[\alpha]^{24}_D = -10^\circ$ (c = 0,95 ; DMSO)

Exemple 21

20 1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux rosés (Rendement = 55 %).

25 F = 136-140°C

$[\alpha]^{24}_D = -10^\circ$ (c = 1,00 ; DMSO)

Exemple 22

1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide,

30 méthanesulfonate

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon l'exemple 21, on obtient le produit attendu, sous forme de cristaux jaune clair (Rendement = 84 %).

F = 165-167°C

35 $[\alpha]^{25}_D = -38,2^\circ$ (c = 1,03 ; CH₃OH)

PREPARATION XXVII

1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2(S)-[[4-(4-cyanobenzoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon la préparation XXIV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 96 %).

F = 126-130°C

$[\alpha]^{26}_D = -0,4^\circ$ (c = 1,13 ; CHCl₃)

Exemple 23

10 1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 86 %).

F = 210-212°C

$[\alpha]^{24}_D = +19,5^\circ$ (c = 0,47 ; DMSO)

PREPARATION XXVIII

20 1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-[(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon l'exemple 23, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (Rendement = 98 %).

25 F = 161-165°C

$[\alpha]^{23}_D = +9^\circ$ (c = 1,02 ; DMSO)

Exemple 24

1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à l'exemple 5, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVIII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (Rendement = 45 %).

F = 155-158°C

$[\alpha]^{24}_D = +9,7^\circ$ (c = 0,95 ; DMSO)

35 Exemple 25

1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]-pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine, chlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 16, au départ du composé
 5 obtenu selon l'exemple 24, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 95 %).

F = 192-195°C

[α]²⁴_D = + 6,7° (c = 1,03 ; DMSO)

Exemple 26

10 **1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[4-(aminoiminométhyl)phénylméthyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

En opérant de façon analogue à l'exemple 13, au départ du composé obtenu selon la préparation XXIV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (Rendement = 27 %).

15 F = 120-125°C

[α]²³_D = - 42° (c = 1,00 ; CHCl₃)

Exemple 27

1-[[3-[(2-Méthylquinoxalin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[4-(aminoiminométhyl)phénylméthyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, chlorhydrate

20 On prépare une solution de 387 mg (0,62.10⁻³ mole) du composé obtenu selon l'exemple 26, dans 100 ml d'éther éthylique et on ajoute 0,7 ml d'une solution 1N de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Les cristaux formés sont filtrés, lavés à l'éther, séchés sous vide et remis en solution dans 10 ml d'eau. Après filtration et lyophilisation du filtrat, on obtient 376 mg du produit attendu
 25 sous forme d'une poudre blanche (Rendement = 92 %).

F = 180-184°C

[α]²³_D = - 43° (c = 0,99 ; éthanol)

PRÉPARATION XXIX

N-[[3-[(2-Méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl)-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-L-proline, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 9-hydroxy-2-méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blanc cassé (Rendement = 56 %).

F = 166°C

35 [α]²²_D = - 24° (c = 0,37 ; CHCl₃)

PREPARATION XXX

N-[[3-[[2-méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-(L)-proline

5 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation XXIX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (Rendement = 92 %).

F = 150°C

[α]²²_D = - 86° (c = 0,4 ; CHCl₃)

10 PREPARATION XXXI

1-[[3-[[2-Méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[(4-cyanobenzoyl)amino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide

15 En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ du composé obtenu selon la préparation XXX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 83 %).

F = 112°C

[α]²²_D = - 50° (c = 0,31 ; CHCl₃)

20 Exemple 28

1-[[3-[[2-Méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl-amino]propyl]-

25 2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 87 %).

F = 251°C

30 [α]²²_D = - 11° (c = 0,36 ; DMSO)

PREPARATION XXXII

1-[[3-[[2-méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[4-[(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoylamino]propyl]-

35 2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon l'exemple 28, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc-crème (Rendement = 95 %).

F = 150°C

5 [α]²²_D = - 24,5° (c = 0,33 ; CHCl₃)

Exemple 29

1-[[3-[[2-Méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichloro-

phényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-

10 pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide poudreux blanc (Rendement = 62 %).

F = 153°C

15 [α]²²_D = - 19° (c = 0,32 ; DMSO)

Exemple 30

1-[[3-[[2-Méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichloro-

phényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-

20 pyrrolidinecarboxamide, bis(méthanesulfonate)

On prépare une solution de 160 mg (0,224.10⁻³ mole) du composé obtenu selon l'exemple 29 dans 3 ml de dichlorométhane et 3 ml d'éthanol. On ajoute 43 mg (0,45.10⁻³ mole) d'acide méthanesulfonique et on maintient le mélange sous agitation pendant 10 mn. On ajoute ensuite 20 ml d'éther diéthylique

25 et, après 5 mn, on filtre les cristaux formés et on les lave sur le filtre avec de l'éther. Après séchage sous vide, les cristaux sont remis en solution dans 20 ml d'eau et lyophilisés. On obtient ainsi 170 mg du produit attendu sous forme de fins cristaux blancs (Rendement = 85 %).

F = 183°C

30 [α]²⁴_D = - 32° (c = 0,46 ; CH₃OH)

PRÉPARATION XXXIII

1-[4-Cyanobenzoyl]-pipérazine, trifluoroacétate

On prépare une solution de 40,7 g (129.10⁻³ mole) du composé obtenu selon la préparation VII dans 500 ml de dichlorométhane et on ajoute progressivement 150 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange est ensuite agité à tempéra-

35

ture ambiante pendant 30 mn, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris sous agitation dans 400 ml d'éther diéthylique ; les cristaux formés sont séparés par filtration puis séchés sous vide. On obtient ainsi 30,8 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 87 %).

5 F = 180°C

PRÉPARATION XXXIV

1-(1,1-Diméthyléthoxycarbonyl)-2(S)-[[4-(4-cyanobenzoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

On prépare une solution de 10,78 g ($50 \cdot 10^{-3}$ mole) de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-L-proline (ou N-Boc-L-proline) dans 90 ml de DMF et on ajoute 11,47 g ($60 \cdot 10^{-3}$ mole) de EDCI et 8,18 g ($60 \cdot 10^{-3}$ mole) de HOAT. On maintient le mélange sous agitation pendant 30 mn à température ambiante puis on ajoute une solution de 15 g ($55 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation XXXIII dans 90 ml de DMF et 6,08 g ($60 \cdot 10^{-3}$ mole) de triéthylamine. Après agitation pendant 3 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée et extrait par du dichlorométhane. La phase organique est lavée puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2 ; v/v). On obtient ainsi 20 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement : 97 %).

F = 50°C

$[\alpha]^{23}_D = +3^\circ$ (c = 0,50 ; CHCl₃)

PRÉPARATION XXXV

2(S)-[4-(4-Cyanobenzoyl)pipérazin-1-yl-carbonyl]pyrrolidine, trifluoroacétate

En opérant de façon analogue à la préparation XX, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXIV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 81 %).

F = 50°C

$[\alpha]^{22}_D = -35^\circ$ (c = 0,58 ; CHCl₃)

PRÉPARATION XXXVI

1-[(3-Bromométhyl-2,4-dichlorophénylsulfonyl)-2(S)-[[4-(4-cyanobenzoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

On prépare une solution de 13,4 g ($39,5 \cdot 10^{-3}$ mole) de chlorure de 3-bromométhyl-2,4-dichlorobenzènesulfonyle dans 35 ml d'acétonitrile et on ajoute, à température ambiante, 16,9 g ($39,5 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la

préparation XXXV. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 10 g (0,1 mole) de bicarbonate de potassium dans 40 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures puis on ajoute de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 18,8 g du produit attendu (qui contient en partie son analogue chloré) sous forme d'un solide beige.

F = 115°C

10 PREPARATION XXXVII

1-[[3-[[2-Méthylpyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-(4-cyanobenzoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 9-hydroxy-2-méthylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one et du composé obtenu selon la préparation XXXVI, on obtient après recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle/diisopropyl éther, le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 62 %).

F = 160°C

$[\alpha]^{22}_D = + 9^\circ$ (c = 0,39 ; CHCl₃)

20 Exemple 31

1-[[3-[[2-Méthylpyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]-benzoyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 77 %).

F = 180°C

$[\alpha]^{22}_D = + 26^\circ$ (c = 0,36 ; CHCl₃)

PREPARATION XXXVIII

30 1-[[3-[[2-Méthylpyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4[(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon l'exemple 31, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 93 %).

F = 160°C

$[\alpha]^{22}_D = + 6^\circ$ (c = 0,37 ; DMSO)

Exemple 32

5 1-[[3-[[2-Méthylpyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (Rendement = 44 %).

10 F = 168°C

$[\alpha]^{22}_D = + 32^\circ$ (c = 0,38 ; CHCl₃)

Exemple 33

15 1-[[3-[[2-Méthylpyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl-4-one]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine, bis(méthanesulfonate)

En opérant de façon analogue à l'exemple 30, au départ du composé obtenu selon l'exemple 32, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 80 %).

F = 181°C

20 $[\alpha]^{24}_D = + 13^\circ$ (c = 0,35 ; CH₃OH)

PRÉPARATION XXXIX

N-[[3-[(2,4-Diméthylquinazolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-L-proline, méthyl ester

25 En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 2,4-diméthyl-8-hydroxy-quinazoline, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 70 %).

F = 140-142°C

$[\alpha]^{24}_D = - 29^\circ$ (c = 1 ; CHCl₃)

PRÉPARATION XL

30 N-[[3-[(2,4-Diméthylquinazolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-L-proline,

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu à la préparation XXXIX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (Rendement = 98 %).

35 F = 94-96°C

Exemple 34

1-[[3-[(2,4-Diméthylquinazolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[4-(aminoiminométhyl)phénylméthyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 13, au départ du composé
 5 obtenu à la préparation XL, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (Rendement = 25 %).

F = 139-142°C

Exemple 35

1-[[3-[(2,4-Diméthylquinazolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[4-(aminoiminométhyl)phénylméthyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide,
 10 **chlorhydrate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 16, au départ du composé obtenu selon l'exemple 34, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (Rendement = 95 %).

15 F = 177-179°C

$[\alpha]^{21}_D = -43^\circ$ (c = 0,80 ; CH₃OH)

PREPARATION XLI

N-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-L-proline, méthyl ester

20 En opérant de façon analogue à la préparation XVII, en remplaçant le N-bromosuccinimide par le N-chlorosuccinimide, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (Rendement = 95 %).

F = 60°C

$[\alpha]^{22}_D = +13^\circ$ (c = 0,35 ; DMSO)

PREPARATION XLII

N-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-L-proline

En opérant de façon analogue à la préparation XVIII, au départ du composé obtenu selon la préparation XLI, on obtient le produit attendu sous forme
 30 d'un solide blanc (Rendement = 88 %).

F = 144°C

$[\alpha]^{22}_D = -60,5^\circ$ (c = 0,35 ; CHCl₃)

PREPARATION XLIII

1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[(4-cyanobenzoyl)amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ du composé obtenu à la préparation XLII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc-cassé (Rendement = 51 %).

F = 115°C

$[\alpha]^{22}_D = -32^\circ$ (c = 0,60 ; CHCl₃)

Exemple 36

10 1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[(4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu à la préparation XLIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 96 %).

F = 155°C

$[\alpha]^{22}_D = -41^\circ$ (c = 0,40 ; CHCl₃)

PRÉPARATION XLIV

20 1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[(4-[(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon l'exemple 36, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide écru (Rendement = 82 %).

25 F = 170°C

$[\alpha]^{21}_D = -32^\circ$ (c = 0,35 ; CHCl₃)

Exemple 37

1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu à la préparation XLIV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (Rendement = 47 %).

F = 115°C

[α]²²_D = - 9,5° (c = 0,55 ; DMSO)

Exemple 38

1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, bis(méthanesulfonate)

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 30, au départ du composé obtenu selon l'exemple 37, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 90 %).

F = 154°C

[α]²⁷_D = - 19° (c = 0,32 ; CH₃OH)

PRÉPARATION XLV

20 **1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-(4-cyanobenzoyl)piperazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine**

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ des composés obtenus selon les préparations XLII et VIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc-crème (Rendement = 49 %).

25 F = 100 ° C

[α]²⁸_D = - 11° (c = 0,35 ; CH₃OH)

Exemple 39

1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl]piperazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XLV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 96 %).

F = 168 ° C

35 [α]²⁸_D = - 25° (c = 0,59 ; CH₃OH)

PREPARATION XLVI

1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]piperazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

5 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon l'exemple 39, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc cassé (Rendement = 88 %).

F = 150 ° C

[α]²⁶_D = - 16,5° (c = 0,40 ; CH₃OH)

Exemple 40

1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]piperazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon la préparation XLVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (Rendement = 96 %).

F = 164 ° C

[α]²⁶_D = - 14° (c = 0,33 ; CH₃OH)

Exemple 41

20 **1-[[3-[[3-Chloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]piperazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine, bis(méthanesulfonate)**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 3, (dans le cas présent, on utilise le dichlorométhane pour dissoudre le composé de départ), au départ du composé obtenu selon l'exemple 40, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (Rendement = 83 %).

F = 192 ° C

[α]²⁷_D = + 21° (c = 0,42 ; CH₃OH)

PREPARATION XLVII

30 **N-[[3-[(2-Amino-pyridin-3-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-(L)-proline, méthyl ester**

On prépare une solution de 4 g (36,4.10⁻³ mole) de 2-amino-3-hydroxypyridine dans 200 ml de diméthylformamide et on ajoute, à température ambiante, 1,09 g (36,4.10⁻³ mole) d'hydrure de sodium. Après 30 mn sous agitation, on ajoute 15,7 g (36,4.10⁻³ mole) d'ester méthylique de la N-[(3-bromométhyl-2,4-

dichlorophényl)sulfonyl]-(L)-proline, et on agite le mélange pendant 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur 250 ml d'eau glacée. Le produit est séparé par filtration et repris en solution dans de l'acétate d'éthyle. La solution est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol (97/3 ; v/v). On obtient ainsi 12,4 g du composé attendu sous forme de cristaux jaune-orangé (Rendement = 74,5 %).

F = 68 °C

10 $[\alpha]^{25}_D = -12,8^\circ$ (c = 1,05 ; CH₃OH)

PRÉPARATION XLVIII

N-[[3-[[3-Acétyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-proline, méthyl ester

On prépare une solution de 10,1 g (22.10⁻³ mole) du composé obtenu selon la préparation XLVII, dans 160 ml d'éthanol. On ajoute sous agitation 6 ml (50.10⁻³ mole) de 3-chloro-2,4-pentanedione et on agite à reflux du solvant pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange méthylcyclohexane/acétate d'éthyle (1/1 ; v/v). On obtient ainsi 2,67 g du produit attendu sous forme de cristaux beiges (Rendement = 22,5 %).

F = 178 °C

15 $[\alpha]^{25}_D = -8,6^\circ$ (c = 1,05 ; DMSO)

PRÉPARATION II

N-[[3-[[3-Acétyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-proline

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation XLVIII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blanc-crème (Rendement = 91 %).

F = 162-164 °C

20 $[\alpha]^{25}_D = -8,3^\circ$ (c = 1,01 ; CH₃OH)

PRÉPARATION L

1-[[3-[[3-Acétyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-N-[3-[(4-cyanobenzoyl)amino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ du composé obtenu à la préparation IL, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blanc-cassé (Rendement = 94 %).

F = 100-102°C

5 [α]²⁰_D = - 30,6° (c = 1,02 ; CHCl₃)

Exemple 42

1-[[3-[3-Acétyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]benzoyl]amino]-propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu à la préparation L, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 88 %).

F = 164-166 °C

[α]²⁵_D = - 22° (c = 1,00; CH₃OH)

15 PREPARATION LI

1-[[3-[3-Acétyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[[4-[(acétoxyimino)(amino)méthyl]benzoyl]amino]-propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

20 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon l'exemple 42, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 97 %).

F = 115-117°C

[α]²⁴_D = - 6,4° (c = 1,06 ; DMSO)

Exemple 43

25 1-[[3-[3-Acétyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)benzoyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu à la préparation LI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 69 %).

F = 158-160°C

[α]²¹_D = - 9,5° (c = 1,01 ; DMSO)

Exemple 44

1-[[3-[[3-Acetyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophénylsulfonyl]-N-[3-[(4-(aminoiminométhyl)benzoylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, bis(méthanesulfonate)

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon l'exemple 43, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement de 84 %).

F = 170-172°C

$[\alpha]^{22}_D = -7,5^\circ$ (c = 1,02 ; DMSO)

10 L'activité des produits selon l'invention a été évaluée en fonction de leur aptitude à se lier aux récepteurs de la bradykinine. En effet, les kinines, dont le principal représentant est la bradykinine, forment un groupe de petits peptides qui contribuent de façon importante à la réponse inflammatoire et apparaissent de ce fait impliqués dans la pathophysiologie des maladies inflammatoires. De plus, la
15 bradykinine est un des agents algésiants parmi les plus puissants connus. Les kinines activent deux types de récepteurs appelés respectivement B_1 et B_2 . Le récepteur B_2 appartient à la grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux G-protéines. Nous décrivons dans la présente invention des composés se liant au récepteur B_2 et bloquant de ce fait la fixation de
20 la bradykinine.

Le test pharmacologique utilisé est le suivant : des segments d'iléon de cobayes mâles [de souche Dunkin-Hartley (Iffa Credo, l'Arbresle, France)] sont isolés et broyés dans le tampon TES suivant : TES 25mM, 1,10-phénanthroline 1mM (pH 6.8), bacitracine 140 µg/ml, BSA 1g/l. Les membranes sont ensuite isolées par centrifugation (18000 tours par minute ; 20 min ; 4°C). Les études de liaison sont effectuées dans ce tampon TES en utilisant la [3 H]-bradykinine (120 pM), 50 µg de protéine membranaire par essai (volume final 500 µl) avec un temps d'équilibre de 90 min à 20°C. On détermine ensuite le taux (en pourcentage) d'inhibition de la fixation de [3 H]-bradykinine en présence de l'un des composés selon l'invention à tester à une concentration de 10^{-6} M.

Les résultats obtenus (notés "activité") lors de ces essais sont consignés dans le tableau I ci-après en regard des exemples figurant dans la description. Dans ce tableau, la signification des restes hétérocycles Q est donnée dans les notes et la nature des sels est indiquée par les abréviations Chl quand il s'agit d'un sel avec

l'acide chlorhydrique et Ms quand il s'agit d'un sel avec l'acide méthanesulfonique.

Les composés selon l'invention ont un effet antagoniste vis-à-vis du récepteur B₂ de la bradykinine (ils inhibent l'activation des récepteurs B₂ induite par la bradykinine). Cette propriété a été démontrée expérimentalement au moyen de tests pharmacologiques décrits dans la publication de D. PRUNEAU et coll. (British Journal of Pharmacology, oct 1995, vol 116 (n° 3) p 2106-2112) et réalisés sur l'iléon de cobaye. Les résultats expérimentaux, évalués par le pK_B décrit dans la publication ci-dessus, sont reportés dans le tableau récapitulatif.

Les composés de la présente invention, qui inhibent la liaison de la [³H]-bradykinine au récepteur B₂ de cobaye (voir tableau I), se lient également au récepteur B₂ humain cloné et transfecté de façon stable dans des cellules CHO (en anglais : "Chinese Hamster Ovary Cells"). Ainsi dans ce test, certains composés inhibent à la concentration de 10 μM d'au moins 95 % la fixation de la [³H]-bradykinine au récepteur B₂.

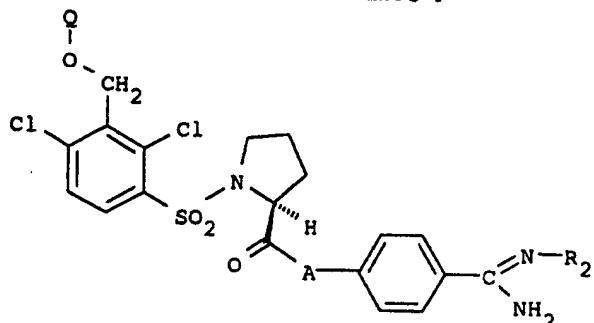
Les composés de la présente invention peuvent être utiles dans le traitement des algies, et en particulier dans le traitement de nombreuses pathologies impliquant la bradykinine ou ses homologues. Parmi ces pathologies, on inclut les chocs septiques et hémorragiques, les réactions anaphylactiques, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, les rhinites, l'asthme, les maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal (par ex. colites, rectites, maladie de Crohn), la pancréatite, certains carcinomes, l'angiooedème héréditaire, la migraine, l'encéphalomyélite, la méningite, les accidents vasculaires cérébraux (notamment ceux provoqués par un choc traumatique cérébral), certains désordres neurologiques, les états inflammatoires vasculaires (par exemple : athérosclérose et artérite des membres inférieurs), les états douloureux (par exemple les céphalalgies, les douleurs dentaires, les douleurs menstruelles), les contractions utérines prématurées, la cystite et les brûlures. Les composés selon l'invention peuvent également être utiles pour la potentialisation d'agents antiviraux.

Les composés de la présente invention, qui peuvent être utilisés sous forme de base libre ou de leurs sels d'addition non-toxiques, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, sont en général prescrits en thérapeutique humaine à des doses d'environ 1 à 1000 mg/jour, sous une forme administrable par voie orale, par injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, par voie transdermique, par le moyen d'aérosols ou par le moyen de suppositoires.

Ces composés sont également administrables par voie topique, par exemple sous forme de gel ou de pommade.

Les composés de la présente invention trouvent également leur utilité, en tant que réactifs pharmacologiques, notamment pour l'étude des interactions 5 hormone-récepteur. L'utilisation en tant que réactif pharmacologique peut faire appel à un dérivé radiomarqué de l'un des composés selon l'invention (par exemple avec du tritium [^3H] ou du soufre [^{35}S]), dans le but d'obtenir un radio-ligand destiné à des études conformationnelles du récepteur B₂ de la bradykinine, ou des tests de fixation à ce type de récepteur, par exemple pour l'évaluation de nouveaux 10 composés susceptibles de présenter une affinité pour le récepteur B₂ de la bradykinine.

TABLEAU I



Ex	Q	R ₁	A	R ₂	Sel	Activité %	pK _a
1	Het 1	H	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	OH	-		
2	Het 1	H	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	-		
3	Het 1	H	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	Ms		
4	Het 1	H		OH	-		
5	Het 1	H		H	-		
6	Het 1	H		H	Ms		
7	Het 1	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	OH	-		
8	Het 1	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	-		
9	Het 1	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	Ms	97,4	8,6

TABLEAU I (suite 1)

Ex	Q	R ₁	A	R ₂	Sel	Activité %	pK _a
10	Het 1	CH ₃		OH	-		
11	Het 1	CH ₃		H	-		
12	Het 1	CH ₃		H	Chl		
13	Het 1	CH ₃	-NH-CH ₂ -	H	-		
14	Het 1	CH ₃	-NH-CH ₂ -	H	Chl		
15	Het 1	Br	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	-		
16	Het 1	Br	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	Chl	100	9,1
17	Het 1	Br		H	Chl	100	8,4
18	Het 1	Br	-NH-CH ₂ -	H	-		
19	Het 1	Br	-NH-CH ₂ -	H	Chl		
20	Het 2	-	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	OH	-		

TABLEAU I (suite 2)

5

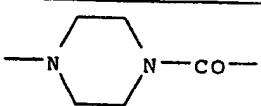
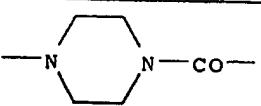
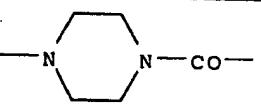
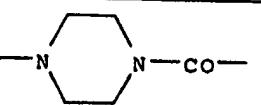
Ex	Q	R ₁	A	R ₂	Sel	Activité %	pK _a
21	Het 2	-	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H			
22	Het 2	-	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	Ms	97,5	8,4
23	Het 2			OH			
24	Het 2	-		H			
25	Het 2	-		H	Chl		
26	Het 2	-	-NH-CH ₂ -	H	-		
27	Het 2	-	-NH-CH ₂ -	H	Chl		
28	Het 3	-	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	OH	-		
29	Het 3	-	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	-		
30	Het 3	-	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	Ms	99,3	7,9
31	Het 3	-		OH	-		

TABLEAU I (suite 3)

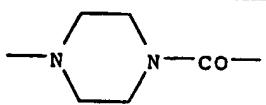
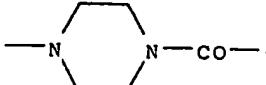
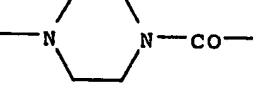
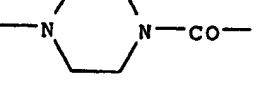
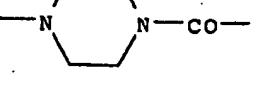
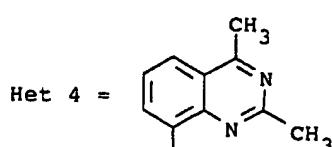
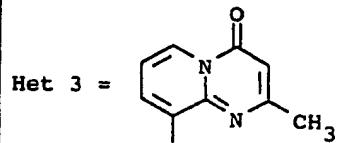
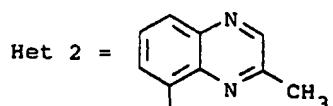
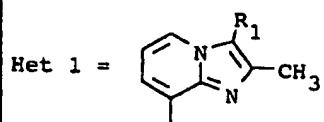
Ex	Q	R ₁	A	R ₂	Sel	Activité %	pK _b
32	Het 3	-		H	-		
33	Het 3	-		H	Ms	96	7,8
34	Het 4	-	-NH-CH ₂ -	H	-		
35	Het 4	-	-NH-CH ₂ -	H	Chl		
36	Het 1	Cl	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	OH	-		
37	Het 1	Cl	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	-		
38	Het 1	Cl	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	Ms	100	
39	Het 1	Cl		OH	-		
40	Het 1	Cl		H	-		
41	Het 1	Cl		H	Ms	100	

TABLEAU I (fin)

Ex	Q	R ₁	A	R ₂	Sel	Activité %	pK _a
42	Het 1	-CO-CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	OH	-		
43	Het 1	-CO-CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	-		
44	Het 1	-CO-CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-CO-	H	Ms	100	

Notes :

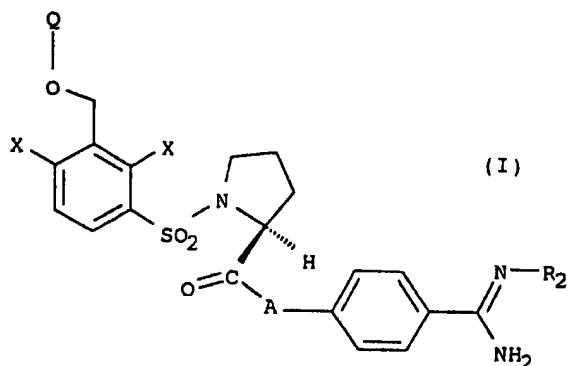
Ms : sel d'addition avec l'acide méthanesulfonique

Chl : sel d'addition avec l'acide chlorhydrique

REVENDICATIONS

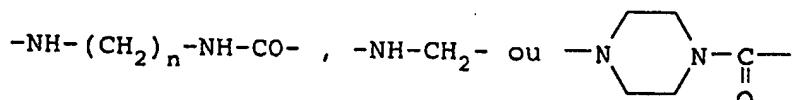
1. Composé de N-(benzènesulfonyl)-L-proline, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

5 (i) les composés de formule I :

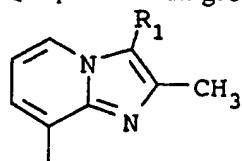


dans laquelle :

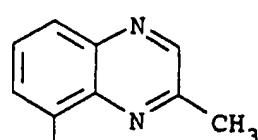
10 X représente un atome d'halogène,
A représente un groupe divalent



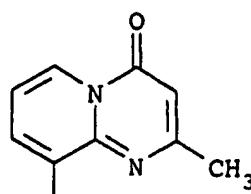
Q représente un groupe



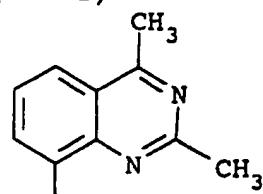
(Het 1)



(Het 2)



(Het 3)



(Het 4)

R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ou un groupe 1-oxoalkyle en C_1-C_5 ,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,

5 n représente 2, 3, ou 4, et

(ii) leurs sels d'addition.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est Cl.

3. Procédé de préparation d'un composé de formule I, caractérisé en ce qu'il comprend

10 selon une première variante A, les étapes consistant à :

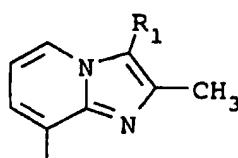
(1) faire réagir un composé hétérocyclique hydroxylé de formule :

Q-O-Met

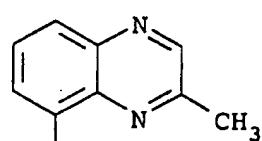
dans laquelle

Met représente un métal alcalin, notamment Na ou K,

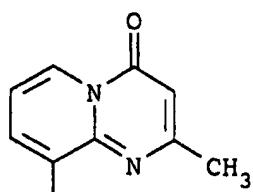
15 Q représente un groupe hétérocyclique choisi parmi les structures Het 1, Het 2, Het 3 et Het 4 :



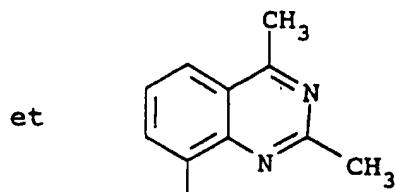
(Het 1)



(Het 2)

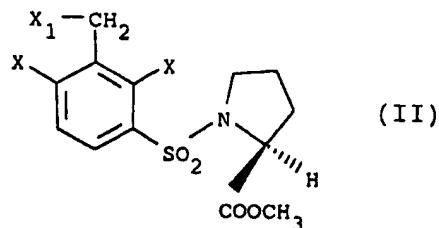


(Het 3)



(Het 4)

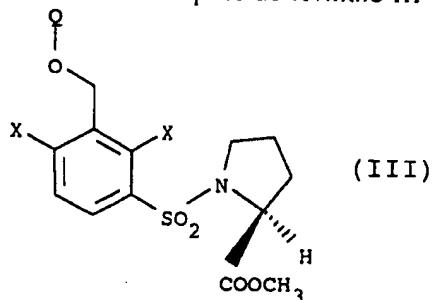
20 R_1 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , avec un composé de formule II :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et X_1 représente un atome d'halogène, de préférence Br,

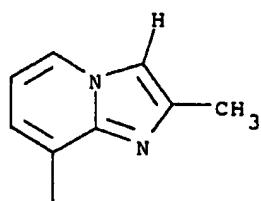
dans un solvant anhydre, à une température comprise entre 0 et 50°C et pendant

5 0,5 à 10 heures, pour obtenir un composé de formule III :

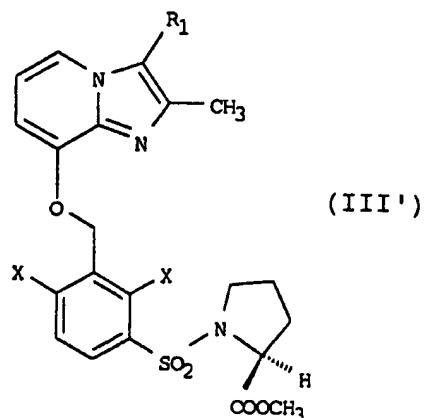


dans laquelle Q, X et R_1 conservent la même signification que précédemment ;

(2) si nécessaire, lorsque dans le composé de formule III Q représente le groupe
10 Het 1 où R_1 est un atome d'hydrogène :



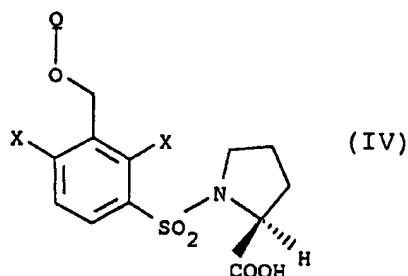
faire réagir ledit composé de formule III avec un agent halogénant dans un solvant, à une température comprise entre environ 0 et 50°C et pendant 0,5 à 20 heures, pour obtenir un composé de formule III' :



dans laquelle

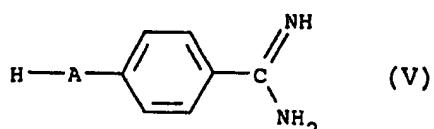
R_1 représente un atome d'halogène, de préférence Br ou Cl ;

5 (3) hydrolyser la fonction ester du composé de formule III ou III' obtenu selon l'une des étapes (1) ou (2) ci-dessus, à une température de l'ordre de 20 à 60°C, pendant 1 à 5 heures, pour obtenir un composé de formule IV :

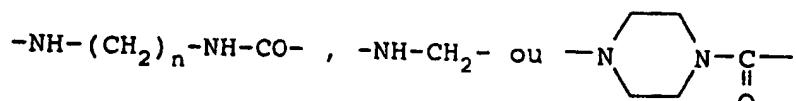


10 dans laquelle Q et X conservent la même signification que ci-dessus et R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;

(4) faire réagir le composé de formule IV, ainsi obtenu, avec le sel d'une amine de formule :



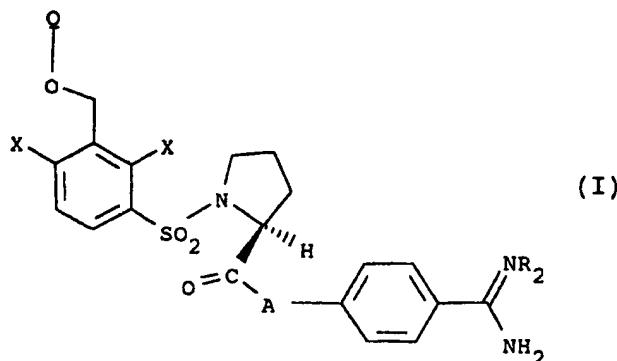
15 dans laquelle A représente un groupe



où n représente 2, 3 ou 4,

dans un solvant en présence d'activateurs tels que notamment le 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole (HOAT) et le chlorhydrate de 1-[3-(diméthylaminopropyl)-3-éthyl]-carbodiimide (EDCI), à une température voisine de la température ambiante (10-35°C), et pendant 2 à 50 heures, pour obtenir un composé de formule I où R₂ est

5 H :

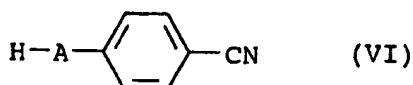


dans laquelle A, Q, X et R₁ conservent la même signification que précédemment et R₂ est H ; et,

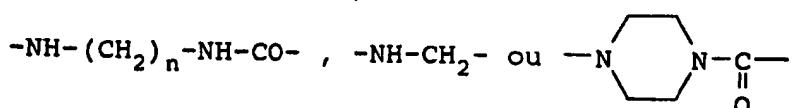
(5) si nécessaire, faire réagir le composé de formule I ainsi obtenu, avec un acide 10 pour obtenir le sel d'addition d'acide correspondant ; selon une seconde variante B, les étapes consistant à :

(1) faire réagir le composé acide de formule IV obtenu, par exemple, à l'étape (3) de la variante A dans lequel R₁ est un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe alkyle en C₁-C₃, à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ou un groupe 15 1-oxoalkyle en C₁-C₅,

avec un composé de formule VI :

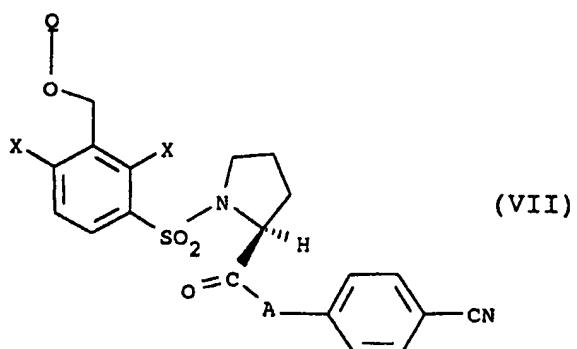


dans laquelle A représente un groupe



20 où n représente 2, 3 ou 4,

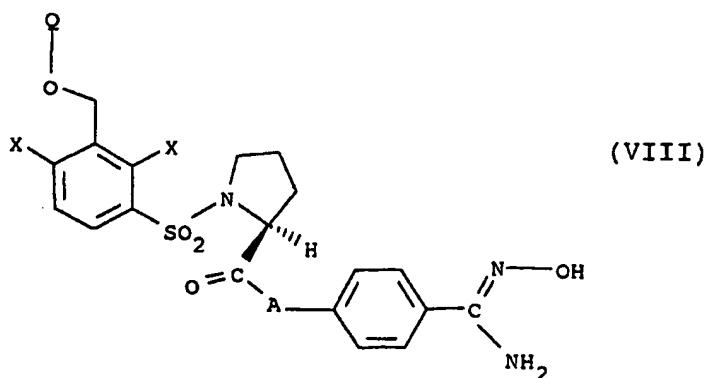
dans des conditions analogues à celles de l'étape (4) de la variante A ci-dessus, pour obtenir un composé de formule VII :



(VII)

dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que dans les produits de départ ;

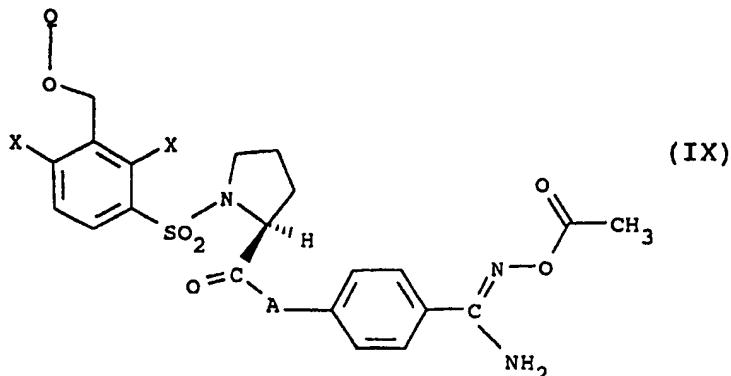
(2) faire réagir le composé de formule VII, ainsi obtenu, avec de l'hydroxylamine,
 5 dans un solvant à température ambiante (15-25°C), pendant 1 à 12 heures, pour obtenir un composé de formule VIII :



(VIII)

10 dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que précédemment ;

(3) acétyler le composé de formule VIII, ainsi obtenu, à une température proche de la température ambiante pendant 1 à 8 heures, pour obtenir le composé de formule IX :

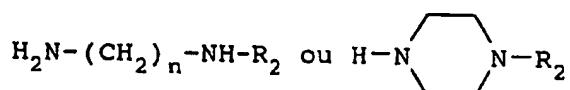


dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que ci-dessus ;

(4) effectuer une réduction par hydrogénéation catalytique du composé de formule IX, ainsi obtenu, à une température proche de la température ambiante, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10⁵ et 10⁶ Pascals, pour obtenir le composé de formule I dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que ci-dessus et R₂ est H ;

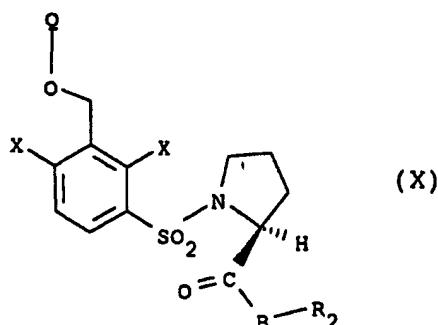
selon une troisième variante C, les étapes consistant à :

(1) faire réagir le composé de formule V obtenu conformément à l'étape (3) de la variante A avec une amine de formule

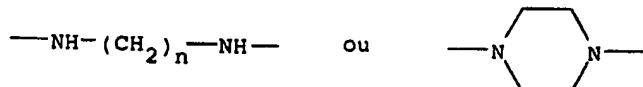


où n représente 2, 3 ou 4, et R₂ représente un groupe aminoprotecteur, notamment le groupe 1,1-diméthyléthoxycarbonyle,

dans des conditions opératoires analogues à celles de l'étape (4) de la variante A, pour obtenir un composé de formule X :

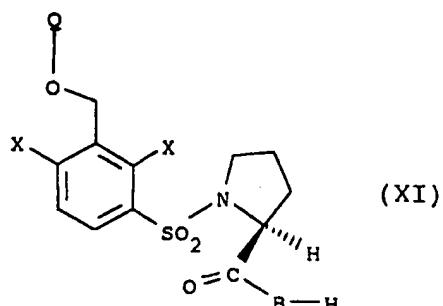


dans laquelle B représente



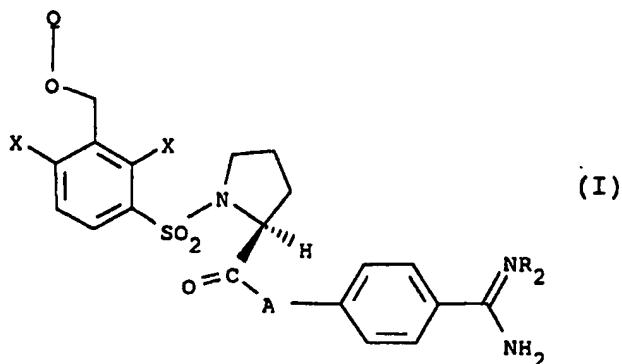
et Q, R₁ et X conservent la même signification que précédemment ;

(2) effectuer la déprotection de la fonction amine du composé de formule X, ainsi obtenu, de façon à remplacer le groupe R₂ par un atome d'hydrogène et obtenir le
 5 composé de formule XI :



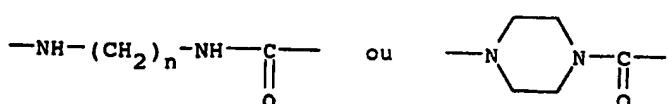
dans laquelle B, Q, R₁ et X conservent la même signification que ci-dessus ;
 et,

10 (3) faire réagir le composé de formule XI, ainsi obtenu, avec l'acide 4-(aminoiminométhyl)benzoïque, dans des conditions analogues à celles de l'étape (4) de la variante A ci-dessus, pour obtenir le composé de formule I où R₂ est H :



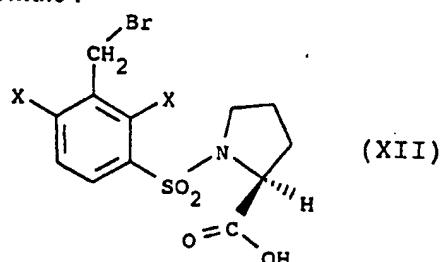
15 dans laquelle

Q, R₁ et X conservent la même signification que précédemment, R₂ est H et
 A représente un groupe :



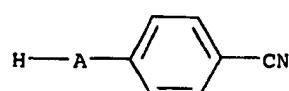
et selon une quatrième variante D, les étapes consistant à :

(1) faire réagir l'acide de formule :

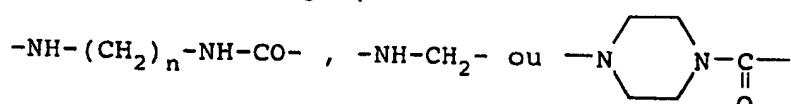


dans laquelle X représente un halogène,

5 avec un composé de formule :

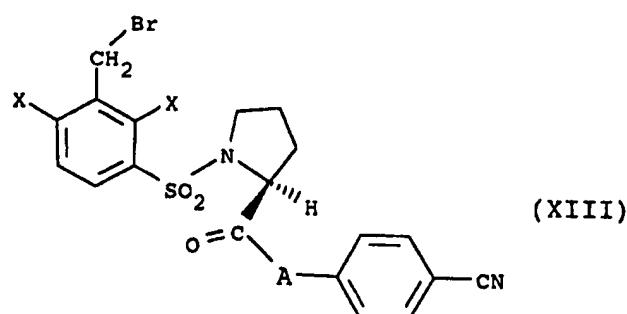


dans laquelle A représente un groupe :



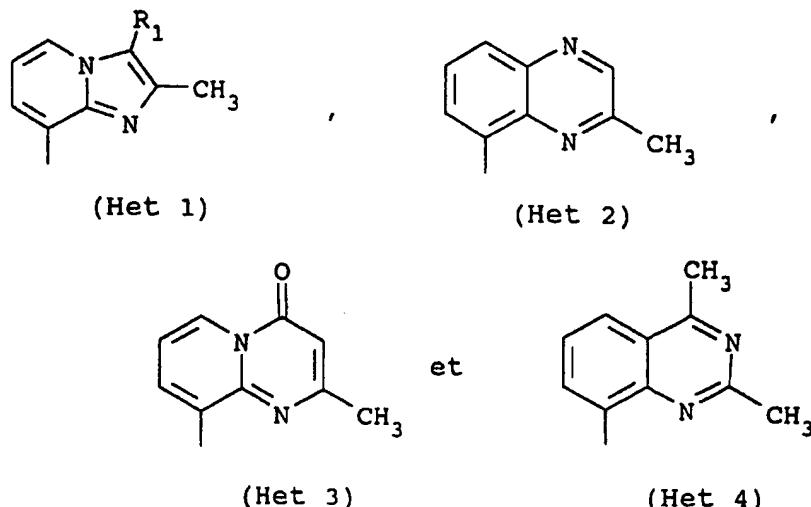
où n représente 2, 3 ou 4,

10 dans des conditions analogues à celles de l'étape (4) de la variante A ci-dessus, et obtenir le composé de formule XIII :

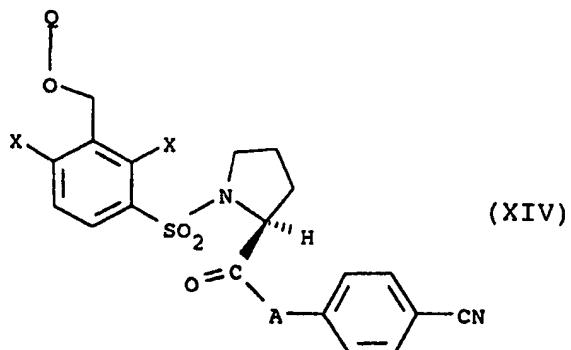


dans laquelle A et X conservent la même signification que ci-dessus ;

15 (2) faire réagir le composé de formule XIII, ainsi obtenu, avec un dérivé hétérocyclique hydroxylé de structure générale Q-OH, Q étant choisi parmi les structures :



où R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₃ ou un groupe 1-oxoalkyle en C₁-C₅, dans des conditions analogues à celles de l'étape (I) de la variante A ci-dessus, pour obtenir le composé de formule XIV :



dans laquelle Q, R₁, X et A conservent la même signification que dans les produits de départ ; et,

10 (3) effectuer ensuite sur le composé de formule XIV, ainsi obtenu, une série de réactions analogues à celles précédemment décrites aux étapes (2), (3) et (4) de la variante B ci-dessus, pour obtenir le composé de formule I où Q, X, R₁ et A conservent la même signification que dans les composés de départ.

15 4. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques selon la revendication 1.

5. Utilisation d'une substance antagoniste d'un récepteur de la bradykinine et des hormones analogues, ladite utilisation étant caractérisée en ce que l'on fait appel à une substance antagoniste du récepteur B₂ de la bradykinine et choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non toxiques selon la revendication 1, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis d'états pathologiques impliquant la bradykinine ou ses homologues.
6. Utilisation selon la revendication 5, d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non toxiques selon la revendication 1, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique pour le traitement d'états douloureux.
7. Utilisation selon la revendication 5, d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non toxiques selon la revendication 1, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique pour le traitement d'états inflammatoires.
8. Utilisation d'un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition selon la revendication 1 en tant que réactif pharmacologique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/FR 98/01211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D471/04 A61K31/40 C07D403/12 A61K31/495
 //((C07D471/04,235:00,221:00),(C07D471/04,239:00,221:00))

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 217 130 A (TERUYAKI TSURUTA ET AL.) 12 August 1980 see column 5; example 14 ---	1
A	WO 96 33171 A (INSTITUTO SUPREIORE DI SANITA) 24 October 1996 see the whole document ---	1-8
A	FR 2 737 892 A (FOURNIER INDUSTRIE ET SANTÉ) 21 February 1997 cited in the application see the whole document ---	1-8
A	FR 2 735 128 A (FOURNIER INDUSTRIE ET SANTÉ) 13 December 1996 cited in the application see the whole document ---	1-8
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 1998

Date of mailing of the international search report

22/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/FR 98/01211

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 622 361 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,) 2 November 1994 cited in the application see page 2, line 17 - line 19 ---	1
P,A	WO 97 25315 A (SANOFI) 17 July 1997 see the whole document ---	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01211

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4217130	A	12-08-1980	JP	1190258 C	13-02-1984
			JP	54066265 A	28-05-1979
			JP	58022111 B	06-05-1983
			AU	525657 B	18-11-1982
			AU	4115778 A	08-05-1980
			BR	7807157 A	08-05-1979
			ZA	7805997 A	31-10-1979
WO 9633171	A	24-10-1996	IT	MI950812 A	21-10-1996
			AU	5690196 A	07-11-1996
FR 2737892	A	21-02-1997	EP	0787131 A	06-08-1997
			WO	9707115 A	27-02-1997
FR 2735128	A	13-12-1996	EP	0773932 A	21-05-1997
			WO	9640639 A	19-12-1996
			JP	10504840 T	12-05-1998
EP 622361	A	02-11-1994	AU	680870 B	14-08-1997
			AU	6052594 A	03-11-1994
			CA	2122236 A	29-10-1994
			CN	1097417 A	18-01-1995
			HU	70493 A	30-10-1995
			JP	7002780 A	06-01-1995
			US	5563162 A	08-10-1996
			US	5708173 A	13-01-1998
			ZA	9402780 A	09-01-1995
WO 9725315	A	17-07-1997	FR	2743562 A	18-07-1997
			AU	1383297 A	01-08-1997
			NO	983190 A	10-07-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Cadre Internationale No

PCT/FR 98/01211

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D471/04 A61K31/40 C07D403/12 A61K31/495
 //((C07D471/04,235:00,221:00),(C07D471/04,239:00,221:00))

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 217 130 A (TERUYAKI TSURUTA ET AL) 12 août 1980 voir colonne 5; exemple 14 ---	1
A	WO 96 33171 A (INSTITUTO SUPREIORE DI SANITA) 24 octobre 1996 voir le document en entier ---	1-8
A	FR 2 737 892 A (FOURNIER INDUSTRIE ET SANTÉ) 21 février 1997 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-8
A	FR 2 735 128 A (FOURNIER INDUSTRIE ET SANTÉ) 13 décembre 1996 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-8
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 octobre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/10/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Voyiazoglou, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR 98/01211

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 622 361 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,) 2 novembre 1994 cité dans la demande voir page 2, ligne 17 - ligne 19 -----	1
P,A	WO 97 25315 A (SANOFI) 17 juillet 1997 voir le document en entier -----	1-8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Inde Internationale No

PCT/FR 98/01211

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4217130 A	12-08-1980	JP 1190258 C JP 54066265 A JP 58022111 B AU 525657 B AU 4115778 A BR 7807157 A ZA 7805997 A	13-02-1984 28-05-1979 06-05-1983 18-11-1982 08-05-1980 08-05-1979 31-10-1979
WO 9633171 A	24-10-1996	IT MI950812 A AU 5690196 A	21-10-1996 07-11-1996
FR 2737892 A	21-02-1997	EP 0787131 A WO 9707115 A	06-08-1997 27-02-1997
FR 2735128 A	13-12-1996	EP 0773932 A WO 9640639 A JP 10504840 T	21-05-1997 19-12-1996 12-05-1998
EP 622361 A	02-11-1994	AU 680870 B AU 6052594 A CA 2122236 A CN 1097417 A HU 70493 A JP 7002780 A US 5563162 A US 5708173 A ZA 9402780 A	14-08-1997 03-11-1994 29-10-1994 18-01-1995 30-10-1995 06-01-1995 08-10-1996 13-01-1998 09-01-1995
WO 9725315 A	17-07-1997	FR 2743562 A AU 1383297 A NO 983190 A	18-07-1997 01-08-1997 10-07-1998